

Impact du délai diagnostique sur la survie du cancer du testicule

Eric HUYGHE¹, Mehdi KHEDIS², Nicolas DOUMERC², Pierre LABARTHE²,
Matthieu THOULOZAN², Michel SOULIE², Jean Marc BACHAUD³, Christine CHEVREAU³,
Patrick THONNEAU¹

1 EA 3694 "Recherches en Fertilité Humaine", Service d'Urologie et Andrologie, Hôpital Paule de Viguier, Toulouse

2 Service d'Urologie et Andrologie, Hôpital Rangueil, Toulouse

3 Institut Claudius Régaud, 24 Rue du Pont St Pierre, 31052 Toulouse

RÉSUMÉ

Objectifs : Le cancer du testicule est le premier cancer de l'adulte jeune et son incidence augmente dans la quasi-totalité des pays industrialisés. Le taux de survie après cancer du testicule est de 95%, tous stades confondus, cependant un groupe de patients à mauvais pronostic continue à échapper aux thérapeutiques. Le délai diagnostique est défini comme le temps en mois entre la perception du premier symptôme de cancer du testicule par le patient et le diagnostic par le médecin de la maladie. L'objectif de cette étude est de déterminer si le délai diagnostique a une valeur pronostique, en particulier s'il est corrélé avec le stade de la maladie et la survie.

Matériel et méthodes : Le délai diagnostique a été étudié chez 542 patients ayant eu un diagnostic de cancer du testicule entre 1983 et 2002 dans la région Midi-Pyrénées. L'information concernant la maladie et les traitements contenus dans les dossiers médicaux a été colligée sur un document synthétique. Le délai diagnostique a été corrélé avec les paramètres pronostiques, dont le stade et la survie.

Résultats : Le délai diagnostique était de $3,7 \pm 5,1$ mois et était plus long pour les séminomes ($4,9 \pm 6,1$ mois) que pour les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) ($2,8 \pm 4,0$ mois). La durée du délai diagnostique était corrélée avec le stade de la maladie et la survie à 5 ans, sur l'ensemble de la population et dans le groupe des TGNS, mais non dans le groupe des séminomes.

Conclusions : La précocité du diagnostic conserve une valeur pronostique (corrélation avec le stade de la maladie et le taux de survie à 5 ans). Les mesures de sensibilisation et d'information du cancer du testicule sont donc à considérer.

Mots Clés : cancer du testicule, diagnostic, survie, stade

I. INTRODUCTION

Le cancer du testicule est le premier cancer de l'adulte jeune avant 40 ans et son incidence augmente depuis plusieurs décennies dans la quasi-totalité des pays industrialisés [1]. Il s'agit presque exclusivement de tumeurs de la lignée germinale, qu'il est usuel de diviser en séminomes et tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS).

Dans les années 80-90, plusieurs auteurs ont étudié le délai diagnostique, défini comme le temps en mois entre la perception du premier symptôme par le patient et le diagnostic par le médecin de la maladie.

En 1981, Bosl et al. publiaient dans le Lancet une étude rétrospective d'une série de 335 patients ayant eu un cancer du testicule diagnostiqué entre 1941 et 1978. (Donc très longue durée d'étude). Sur l'ensemble de la population, le délai médian était de 85 jours. Ce délai était en relation avec le stade de la maladie ($P=0,017$). Le délai médian était de 75 jours dans les stades I, de 101 jours dans les stades II cliniques, et de 134 jours dans les stades III [2].

En 1990, Moul et al. ont réalisé une étude rétrospective, unicentrique à partir d'une série consécutive de 244 patients entre 1970 et 1987. Chez les TGNS, la durée du délai diagnostique était corrélée au stade de la

Correspondance :

Dr Eric HUYGHE - Service d'Urologie et Andrologie, Hôpital Paule de Viguier, 330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9 - Tel 05 61 32 27 31 - Fax 05 61 32 22 85 - Email huyghe.e@chu-toulouse.fr / eric.huyghe@wanadoo.fr

maladie, et avec la survie pour les patients de la période 1970-1978 (pré-cisplatine) ($p=0,001$). Dans la période 1979-1987, la relation entre le délai et la survie était non significative ($p=0,26$). Chez les séminomes, il n'y avait pas de corrélation significative entre le délai au diagnostic et le stade de la maladie, ni avec la survie [3].

En matière de traitements, les progrès réalisés au cours des trente dernières années ont transformé le pronostic vital, et le taux de guérison actuel est supérieur à 95%, voire 99% dans les formes localisées [4]. Il est donc légitime de s'interroger sur l'impact pronostique actuel du délai diagnostique.

Cependant, les chimiothérapies et/ou radiothérapies utilisées dans le traitement du cancer du testicule ont des conséquences néfastes, notamment sur la fertilité [5], qui retentissent sur la qualité de vie [6]. La morbidité pourrait donc remplacer la mortalité comme cible des programmes de recherches sur le cancer du testicule. Dans cette optique, nous avons mené une étude du délai diagnostique afin de déterminer si ce délai est corrélé avec le stade de la maladie et avec le pronostic de la maladie.

II. PATIENTS ET METHODES

1. Population

Parmi 577 patients chez lesquels un cancer des testicules a été diagnostiqué entre 1983 et 2002 dans les structures de soins de Midi-Pyrénées, nous avons sélectionné pour l'étude ceux qui avaient une tumeur germinale ($n=542$). Un questionnaire portant sur le temps écoulé entre le premier symptôme perçu par le patient et le diagnostic de la maladie (délai diagnostique) a été envoyé aux survivants. Une lettre d'informations expliquant l'objectif de l'étude et une notice explicative visant à aider le patient à remplir le questionnaire accompagnait celui-ci. Deux relances ont été réalisées chez les patients n'ayant pas répondu au premier envoi. Pour les patients qui étaient décédés de leur maladie, l'information concernant le délai au diagnostic a été obtenue par l'étude des dossiers médicaux, et entretien avec les médecins. Finalement nous avons obtenu l'information concernant le délai au diagnostic chez 80 % des patients (439/542).

2. Méthodes

Le délai au diagnostic était défini comme l'intervalle de temps (calculé en mois) entre l'apparition du premier symptôme et le jour de l'orchidectomie [7]. Nous avons obtenu la date de l'orchidectomie pour tous les patients. Le type histologique était donné selon la classification de l'OMS. Le stade de la maladie était défini dans la classification de Boden et Gibb : stade 1, maladie limitée

au testicule ; stade 2, atteinte métastatique ganglionnaire rétropéritonéale ; stade 3, métastases sus-diaphragmatiques ou métastases parenchymateuses [8].

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel STATA 8,0. Les tests du Chi-2 et exact de Fischer ont été utilisés pour les comparaisons de proportions entre les sous-groupes. Le texte de Student, de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour l'étude des moyennes inter-groupes. Une extension du test de Wilcoxon a été utilisée pour l'étude des tendances dans les groupes ordonnés. Un niveau de signification de 0,05 a été considéré. La méthode Kaplan Meier a été utilisée pour analyse de survie, et les différences entre les sous-groupes ont été comparées à l'aide du test du Log rank.

III. RESULTATS

1. Population

La population était composée de 439 patients : 196 séminomes (45%) et 243 TGNS (55%). L'âge moyen était de $37,0 \pm 10,5$ ans pour les séminomes et $27,7 \pm 8,4$ ans pour les TGNS ($p<0,0001$). Concernant le traitement, les 439 patients avaient eu une orchidectomie. Cent quarante sept patients avaient eu une irradiation lombo-aortique ou lombo-aortique et iliaque avec des doses allant de 2040 à 3600 cGy, et 174 avaient été traités par chimiothérapie contenant du cisplatine : 2 à 5 cycles de PVB chez 19, 2 à 3 cycles de BEP adjuvants chez 64, 3 à 4 cycles de BEP standard chez 74, et 2 à 4 cycles de EP chez 17 patients. Quatre vingt dix neuf patients ont eu un traitement associant une combinaison de chimiothérapie, une association de radiothérapie et de chimiothérapie, ou une chimiothérapie suivie par une résection des masses résiduelles. Au moment de l'envoi des questionnaires, 415 patients étaient sans maladie résiduelle (95%), 41 étaient en cours de traitement (1%) et 20 étaient décédés de leur maladie (4%).

2. Délai diagnostique

Le délai diagnostique était de $3,7 \pm 5,1$ mois (délai médian : 2 mois ; 21-36 mois). Le délai diagnostique était plus long chez les séminomes ($4,9 \pm 6,1$ mois) que pour les TGNS ($2,8 \pm 4,0$ mois) ($p<0,0001$). Le délai diagnostique était corrélé au stade de la maladie ($p=0,008$ sur l'ensemble de la population ; $p=0,002$ pour les TGNS ; NS pour les séminomes). Le délai diagnostique avait un impact significatif sur le taux de survie à 5 ans sur l'ensemble de la population ($p=0,001$). L'impact était significatif dans le groupe des TGNS ($p=0,001$), mais non dans le groupe des séminomes.

IV. DISCUSSION

Dans les années 80, à propos de séries incluant des patients traités avant le développement des chimiothérapie comportant du Cisplatine, plusieurs études avaient révélé un impact pronostique du délai diagnostique du cancer du testicule. Une étude rétrospective réalisée au Memorial Hospital de New York, sur 123 patients présentant une maladie de stade III entre 1972 et 1979, avait montré que la durée du délai diagnostique était corrélée à la réponse au traitement (chimiothérapie ou chimiothérapie et chirurgie) ($p=0,039$) [7].

L'analyse des données du Royal Marsden Hospital concernant les patients présentant une TGNS testiculaire entre le 1er janvier 1980 et le 31 décembre 1986 montrait que 54% des patients qui avaient un délai inférieur à 100 jours avaient un stade 1, contre 41% après 100 jours. Cependant, parmi les patients présentant une tumeur de stade 1 à marqueurs négatifs, le délai n'était pas en relation avec la survie sans récurrence [9].

Dans une étude réalisée à partir du registre national des tumeurs du testicule en Irlande, sur la période 1980-1985 ($n=117$), Thornhill et al. avaient observé que la durée du délai était corrélée à la perception de masse abdominale ($p=0,001$), au stade de la maladie ($p=0,001$), au taux de rémissions ($p=0,001$) et à la mortalité ($p=0,002$). La médiane du délai au diagnostic était de 2,5 mois chez les survivants, contre 4,0 mois chez les patients décédés, de 2,4 mois chez les patients en rémission complète, contre 4,4 mois en cas de maladie évolutive [10].

Cependant d'autres études n'avaient pas objectivé de valeur pronostique du délai diagnostique. Une étude rétrospective, unicentrique, réalisée dans le service d'urologie de Wellington, Nouvelle-Zélande entre 1976 et 1985 avait également conclu que la durée du délai au diagnostic n'était pas corrélée à la survie. Un retard au diagnostic n'était pas associé avec des stades plus avancés de la maladie (2,3 mois pour les stades 1 et 1,4 mois pour les stades 2 à 4) [11].

Une étude par entretien auprès des patients chez lesquels une tumeur testiculaire avait été diagnostiquée entre décembre 1994 et septembre 1995 à Ankara, Turquie, n'avait pas retrouvé de relations entre la durée du délai au diagnostic et le stade de la maladie [12].

Dans la présente étude, nous confirmons l'impact pronostique du délai diagnostique en montrant que le délai diagnostique conserve un impact sur la survie à l'heure des traitements chimiothérapeutiques modernes, venant confronter les résultats de Hernes qui a retrouvé en Norvège, à propos d'une série de 352 patients ayant

eu un cancer du testicule entre 1981 et 1992, que les patients ayant un délai diagnostique de plus de 3 mois avaient une survie à 5 ans significativement moins bonne ($p=0,02$) [13].

Cependant ce résultat global recouvre une réalité plus complexe. En effet, nous avons observé que le délai diagnostique était corrélé avec le stade de la maladie et la survie, seulement dans le groupe des TGNS, alors que la relation n'était pas significative pour les séminomes, résultat déjà observé par Dieckmann chez 180 patients ayant une tumeur germinale du testicule entre 1969 et 1986 [14].

Il est bien connu que séminomes et TGNS diffèrent par de nombreux points, notamment concernant leur potentiel métastatique et leur réponse au traitement : les séminomes sont hautement radio et chimio sensibles, et restent souvent limités au testicule, même si le délai diagnostique est long, alors que les TGNS sont souvent diagnostiqués au stade métastatique. Le US National Cancer Data Base Report on Patterns of Care for Testicular Cancer pour la période 1985-1996 a montré que le taux de maladie localisée/maladie avancée était 9/1 pour les séminomes et 3/2 pour les TGNS [15]. Aujourd'hui encore, presque la moitié des cas de TGNS avec des marqueurs tumoraux élevés et/ou des métastases viscérales (autres que le poumon) s'avèrent résistantes aux agents cytotoxiques [4].

Le groupe de patients de mauvais pronostic paraît le plus susceptible de tirer bénéfice de mesures visant à améliorer la précocité du diagnostic du cancer du testicule. Cependant, jusqu'à présent il est impossible de porter un diagnostic histologique de certitude (TGNS ou séminome) en préopératoire. Si des mesures sont développées pour réduire le délai diagnostique, elles doivent donc s'adresser à l'ensemble des tumeurs du testicule.

Parmi les mesures de santé publiques pouvant être développées visant à améliorer la précocité du diagnostic du cancer du testicule, on peut opposer principalement deux démarches : l'autopalpation testiculaire et les campagnes d'information sur la symptomatologie du cancer du testicule. Bien qu'il soit relativement aisé à apprendre et non onéreux, l'autopalpation testiculaire se heurte à la réticence des hommes [16-19] et a été accusé d'entraîner beaucoup de faux négatifs et d'avoir un impact psychologique négatif. Cette position a été notamment adoptée par l'US Preventive Service Task Force (<http://www.ahrq.gov>).

En revanche les campagnes d'information paraissent prometteuses : en 1997, une campagne visant à faire connaître au grand public les symptômes de cancer du

testicule a été développée en Grande Bretagne. Cette campagne intitulée Everyman a mobilisé largement les médias et a fait participer des stars comme Robbie Williams et l'équipe de football de Manchester United. Ses effets ont été évalués par des études épidémiologiques et qualitatives : en terme de délai diagnostique, une diminution de la durée du délai diagnostique a été observée dans la région du Yorkshire entre 1985 et 2002, le délai médian étant passé de 5 à 2 en moyenne [20, 21].

Une très intéressante étude qualitative a été menée par Chapple et al. afin de connaître les raisons qui expliquaient les retards au diagnostic [22]. Ils ont observé sur 45 hommes que ceux qui cherchaient de l'aide relativement rapidement avaient entendu parler du cancer du testicule dans les médias, avaient lu des revues dans les cabinets médicaux, ou connaissaient d'autres hommes atteints de la même maladie. Au contraire, les hommes qui attendaient longtemps avant de consulter craignaient d'apparaître faibles, de manquer de masculinité ou se souvenaient d'examen médicaux douloureux.

V. CONCLUSION

Le cancer du testicule est le premier cancer de l'homme jeune et son incidence est en augmentation. Les années 80 ont été marquées par des progrès thérapeutiques rapides faisant actuellement du cancer du testicule un modèle de cancer curable, même au stade avancé. Cependant, dans une population traitée par les thérapeutiques modernes, la précocité du diagnostic conserve un impact pronostique et le délai diagnostique reste corrélé à la survie spécifique de la maladie. Ces résultats plaident en faveur d'une réflexion sur les moyens de favoriser le diagnostic précoce du cancer du testicule.

REFERENCES

1. HUYGHE E., MATSUDA T., THONNEAU P. : Increasing incidence of testicular cancer worldwide : a review. *J. Urol.*, 2003, 170 : 5-11.
2. BOSL G.J., VOGELZANG N.J., GOLDMAN A. et al. : Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular cancer. *Lancet*, 1981, 2 : 970-973.
3. MOUL J.W., PAULSON D.F., DODGE R.K., WALTHER P.J. : Delay in diagnosis and survival in testicular cancer : impact of effective therapy and changes during 18 years. *J. Urol.*, 1990, 143 : 520-523.
4. BOSL G.J., MOTZER R.J. : Testicular germ-cell cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337 : 242-253.
5. HUYGHE E., MATSUDA T., DAUDIN M. et al. : Fertility after testicular cancer treatments : results of a large multicenter study. *Cancer*, 2004, 100 : 732-737.

6. DOUCHEZ J., DROZ J.P., DESCLAUX B., et al. : Quality of life in long-term survivors of nonseminomatous germ cell testicular tumors. *J. Urol.*, 1993, 149 : 498-501.
7. SCHER H., BOSL G., GELLER N. et al. : Impact of symptomatic interval on prognosis of patients with stage III testicular cancer. *Urology*, 1983, 21 : 559-561.
8. BODEN G., GIBB R. : Radiotherapy and testicular neoplasms. *Lancet*, 1951, 2 : 1195-1197.
9. CHILVERS C.E., SAUNDERS M., BLISS J.M. et al. : Influence of delay in diagnosis on prognosis in testicular teratoma. *Br. J. Cancer*, 1989, 59 : 126-128.
10. THORNHILL J.A., FENNELLY J.J., KELLY D.G. et al. : Patients' delay in the presentation of testis cancer in Ireland. *Br. J. Urol.*, 1987, 59 : 447-451.
11. MEFFAN P.J., DELAHUNT B., NACEY J.N. : The value of early diagnosis in the treatment of patients with testicular cancer. *N. Z. Med. J.*, 1991, 104 : 393-394.
12. TOKLU C., OZEN H., SAHIN A. et al. : Factors involved in diagnostic delay of testicular cancer. *Int. Urol. Nephrol.*, 1999, 31 : 383-388.
13. HERNES E.H., HARSTAD K., FOSSA. : Changing incidence and delay of testicular cancer in southern Norway (1981-1992). *Eur. Urol.*, 1996, 30 : 349-357.
14. DIECKMANN K.P., BECKER T., BAUER H.W. : Testicular tumors : presentation and role of diagnostic delay. *Urol. Int.*, 1987, 42 : 241-247.
15. STEELE G.S., RICHIE J.P., STEWART A.K., MENCK H.R. : The National Cancer Data Base report on patterns of care for testicular carcinoma, 1985-1996. *Cancer*, 1999, 86 : 2171-2183.
16. BRENNER J.S., HERGENROEDER A.C., KOZINETZ C.A., KELDER S.H. : Teaching testicular self-examination : education and practices in pediatric residents. *Pediatrics*, 2003, 111 : 239-244.
17. SHELEY J.P., KINCHEN E.W., MORGAN D.H., GORDON D.F. : Limited impact of testicular self-examination promotion. *J. Community Health*, 1991, 16 : 117-124.
18. WARDLE J., STEPTOE A., BURCKHARDT R. et al. : Testicular self-examination: attitudes and practices among young men in Europe. *Prev. Med.*, 1994, 23 : 206-210.
19. THORNHILL J.A., CONROY R.M., KELLY D.G. et al. : Public awareness of testicular cancer and the value of self examination. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1986, 293 : 480-481.
20. JONES W., APPELYARD I. : Early diagnosis of testicular cancer. *Practitioner*, 1989, 233 : 509.
21. VASUDEV N.S., JOFFE J.K., COOKE C. et al. : Delay in the diagnosis of testicular tumours - changes over the past 18 years. *Br. J. Gen. Pract.*, 2004, 54 : 595-597.
22. CHAPPLE A., ZIEBLAND S., McPHERSON A. : Qualitative study of men's perceptions of why treatment delays occur in the UK for those with testicular cancer. *Br. J. Gen. Pract.*, 2004, 54 : 25-32.

Bourse SALF 2005

Manuscrit reçu : juin 2006 ; accepté juillet 2006.

ABSTRACT

Impact of time to diagnosis on survival of testicular cancer

Eric HUYGHE, Mehdi KHEDIS, Nicolas DOUMERC,
Pierre LABARTHE, Matthieu THOULOZAN, Michel
SOULIE, Jean Marc BACHAUD, Christine CHEVREAU,
Patrick THONNEAU

Objectives: Testicular cancer is the leading cancer of young adults and its incidence is increasing in almost all industrialized countries. The survival rate after testicular cancer is 95%, all stages combined, but a group of patients with poor prognosis still fails to respond to treatment. The time to diagnosis is defined as the time in months between perception of the first symptoms of testicular cancer by the patient and the diagnosis of the disease by the doctor. The objective of this study is to determine whether the time to diagnosis has a prognostic value, particularly whether it is correlated with the stage of the disease and survival.

Material and Methods: The time to diagnosis was studied in 542 patients with a diagnosis of testicular cancer between 1983 and 2002 in the Midi-Pyrénées region. Information concerning the disease and treatments contained in medical files was collected on a summary document. The time to diagnosis was correlated with prognostic parameters, including stage and survival.

Results: The mean time to diagnosis was 3.7 ± 5.1 months and was longer for seminomas (4.9 ± 6.1 months) than for non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT) (2.8 ± 4.0 months). The time to diagnosis was correlated with the stage of the disease and the 5-year survival on the overall population and in the NSGCT group, but not in the seminoma group.

Conclusions: Early diagnosis has a prognostic value (correlation with stage of the disease and 5-year survival rate). Testicular cancer information campaigns should therefore be envisaged.

Key words : *testicular neoplasms, diagnosis, survival, stage*