

PLAN DE LA THÈSE

INTRODUCTION	7
OBSERVATION	10
I/ CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC.....	11
II/ ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES	11
A/ <i>Antécédents personnels</i>	11
1/ Origine ethnique et géographique.....	11
2/ Antécédents médicaux.....	11
3/ Antécédents chirurgicaux	11
B/ <i>Antécédents familiaux</i>	12
III/ MODE DE VIE.....	12
A/ <i>Situation familiale</i>	12
1/ Parents.....	12
2/ Fratrie	12
B/ <i>Situation sociale</i>	12
C/ <i>Caractéristiques personnelles</i>	12
IV/ DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	13
V/ PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	14
A/ <i>Reprise chirurgicale</i>	14
B/ <i>Comptes rendus histologiques</i>	14
C/ <i>Bilan d'extension</i>	15
1/ Myélogramme.....	15
2/ TEP-scan	15
3/ Échographie testiculaire.....	15
D/ <i>Traitement complémentaire</i>	16
1/ Décision thérapeutique	16
2/ Suivi thérapeutique :	17
VI/ CONCLUSION.....	18
RHABDOMYOSARCOMES PARATESTICULAIRES	20
I/ CLASSIFICATION	21
A/ <i>Classification générale des sarcomes des tissus mous</i>	21
B/ <i>Classification des Rhabdomyosarcomes</i>	23
1/ Les rhabdomyosarcomes embryonnaires.....	23
2/ Les Rhabdomyosarcomes alvéolaires.....	27
3/ Les rhabdomyosarcomes pléomorphes.....	28
C/ <i>Les rhabdomyosarcomes paratesticulaires</i>	29
II/ ÉPIDÉMIOLOGIE	29
A/ <i>Épidémiologie des rhabdomyosarcomes</i>	29
1/ Caractères généraux	30
2/ Selon le type histologique	30
B/ <i>Épidémiologie des rhabdomyosarcomes paratesticulaires</i>	31
III/ DIAGNOSTIC DES RHABDOMYOSARCOMES PARATESTICULAIRES	32
A/ <i>Circonstances de découverte</i>	32
B/ <i>Examen clinique</i>	33
C/ <i>Imagerie</i>	33
1/ Échographie testiculaire.....	33
2/ Tomodensitométrie abdominopelvienne.....	35
3/ IRM.....	36
4/ Le TEP-Scan.....	36
D/ <i>Bilan sanguin</i>	38
E/ <i>Diagnostic de certitude</i>	38
1/ Profils histologiques	39
2/ Profils immunohistochimiques.....	39

<i>F/ Diagnostic différentiel</i>	40
IV/ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	41
<i>A/ Stadification pré chirurgicale</i>	41
<i>B/ Chirurgie</i>	43
1/ Les gestes chirurgicaux	43
2/ Stadification post opératoire	44
a/ Stadification SIOF	44
b/ Stadification IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)	45
<i>C/ Chimiothérapie</i>	48
1/ Les protocoles VACA, VA et VAC:	48
2/ Les protocoles IVA, et CEV:	49
3/ Le protocole RMS 2005:	50
<i>D/ Radiothérapie</i>	51
<i>E/ La conduite thérapeutique :</i>	52
1/ Patients au stade I pT1 et I pT2	53
2/ Patients au stade I pT3	53
3/ Patients au stade II	54
4/ Patients au stade III	55
5/ Patients au stade de rechute	57
<i>F/ Éléments pronostics</i>	57
1/ Le stade clinique	58
2/ Le type histologique	58
3/ L'âge	58
4/ Les profils pronostiques	59
V/ ÉVOLUTION	60
<i>A/ Évolution de la survie au cours du temps</i>	60
<i>B/ Survie après traitement</i>	61
1/ Survie globale suivant le stade clinique	61
2/ Survie globale suivant le type histologique	62
3/ Survie sans rechute	63
a/ Suivant le stade clinique	63
b/ Suivant le type histologique	64
4/ Conclusions actuelles	65
<i>C/ Effets secondaires retardés des thérapeutiques</i>	65
1/ Effets retardés de la chirurgie	65
a/ Occlusion intestinale	66
b/ Hydrocèle	66
c/ Éjaculation antérograde	66
2/ Effets retardés de la radiothérapie	67
3/ Effets retardés de la chimiothérapie	68
4/ Effets adverses retardés sur les gonades	68
a/ Taille du testicule restant	68
b/ Fertilité	68
5/ Survenue d'un deuxième cancer	69
VI/ PATHOGÉNIE	69
<i>A/ Circonstances favorisantes</i>	69
<i>B/ Anomalies et altérations génétiques</i>	70
1/ Rôle de proto-oncogènes	70
2/ Place des gènes suppresseurs de tumeurs	70
3/ Anomalies génétiques suivant les types histologiques	71
a/ Rhabdomyosarcome épithélial	71
b/ Rhabdomyosarcome alvéolaire	72
4/ Facteurs familiaux	73
a/ Syndrome de Li-Fraumeni	73
b/ Neurofibromatose	74
c/ Syndrome de Gorlin-Goltz	75
VII/ RHABDOMYOSARCOMES PARATESTICULAIRES SUIVANT L'AGE	75
<i>A/ Rhabdomyosarcomes paratesticulaires chez l'enfant</i>	76
<i>B/ Rhabdomyosarcomes paratesticulaires chez l'adulte</i>	77
COMMENTAIRES	81
I/ ANALYSE DE LA LITTÉRATURE	82

II/ COMMENTAIRES SUR L'OBSERVATION	84
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE	90

INTRODUCTION

Les sarcomes, du mot grec "sarkôma" qui signifie littéralement "excroissance de chair", sont des tumeurs malignes, dérivées des cellules mésenchymateuses, qui se développent aux dépens des cellules du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérivent comme l'os ou les muscles. Ils constituent ainsi un ensemble extrêmement diversifié de tumeurs selon l'origine initiale du clone cellulaire malin. Cependant leur diversité ne se traduit pas par une fréquence en rapport. En effet, bien que l'épidémiologie des sarcomes soit globalement mal connue, l'incidence est estimée entre 3 et 4.5/100 000 personnes (1). Par analogie, pour la France, le nombre de sarcomes annuels peut être estimé autour de 2 000, ce qui reste tout à fait minoritaire par rapport aux cas de cancers épidermoïdes ou glandulaires (2).

Il est de ce fait facile de comprendre que parmi la diversité des sarcomes, chacun d'entre eux représente ce qu'il convient d'appeler une tumeur rare voire exceptionnelle. Le rhabdomyosarcome ne déroge pas à la règle. Il s'agit, littéralement, d'une tumeur maligne dérivée des cellules mésenchymateuses donc du tissu conjonctif embryonnaire à destinée musculaire (rhabdo en grec signifiant "aspect en baguette" et en l'occurrence "fibres" musculaires). Cependant, sa rareté doit être modulée par le fait qu'il s'agit de tumeurs dont les pics d'incidence se situent dans la petite enfance, avant 10 ans pour 70% des cas et à l'adolescence (3).

L'origine embryonnaire des cellules impliquées dans la transformation maligne conduisant au rhabdomyosarcome témoigne des multiples localisations possibles de ces tumeurs: tête, cou, tronc, extrémités ou appareil génito-urinaire., chacune de ces localisations divisant encore d'autant la fréquence de leur survenue. On peut ainsi imaginer que la localisation paratesticulaire ne soit qu'une des localisations possibles et rares de cette forme de cancer.

C'est pourquoi, d'une part très la faible fréquence des rhabdomyosarcomes paratesticulaires et d'autre part leur survenue à un âge jeune expliquent l'importance de relater le plus grand nombre de cas apparus qu'ils soient isolés ou non, afin de ne pas ignorer un tel diagnostic dont la méconnaissance conduirait à une fin tragique potentiellement évitable.

Ces dernières constatations résument tout l'intérêt de cette nouvelle observation que nous allons présenter, et à l'occasion de laquelle nous reprendrons l'ensemble des caractères spécifiques de cette pathologie compte tenu de sa situation précise.

OBSERVATION

I/ Circonstances du diagnostic

Le jeune E. Florian né le 05/01/1993, consulte en Octobre 2008, à l'âge de 15 ans, son médecin traitant pour l'apparition d'une masse testiculaire gauche de découverte systématique, alors qu'elle est tout à fait indolore et sans aucun symptôme associé en relation.

Celui-ci demande une échographie testiculaire qui sera réalisée en novembre. Elle mettra en évidence une masse solide de type tissulaire au niveau de l'épididyme gauche. Le patient est alors adressé au Dr Landier, urologue à la clinique C. Bernard à Ermont (Val d'Oise), pour prise en charge diagnostique et thérapeutique. Celui-ci constate dès sa première consultation la présence d'une masse au niveau de la tête de l'épididyme d'environ 3cm semblant respecter la queue de l'épididyme.

Dans la mesure où il s'agissait à l'évidence d'une formation de type solide, le Dr Landier va réaliser l'exérèse chirurgicale de cette prolifération le 14 janvier 2009, par voie scrotale sous anesthésie générale. Après incision scrotale gauche, la masse d'environ 3cm et demi est bien retrouvée au contact de l'épididyme et du déférent. Son exérèse se fera sans problème. L'ensemble du prélèvement est envoyé en anatomopathologie.

II/Antécédents pathologiques

A/Antécédents personnels

1/ Origine ethnique et géographique

- Française.

2/ Antécédents médicaux

Aucun.

3/ Antécédents chirurgicaux

Amygdalectomie et adénoïdectomie dans la petite enfance.

Hydrocèle vaginale droite et circoncision en 1999.

B/Antécédents familiaux

Il existe quelques antécédents familiaux de cancers.

- Une cousine du côté maternel : un cancer de la thyroïde.
- Le grand père paternel: cancer prostatique.

Par ailleurs, il n'y a pas de syndrome familial particulier ni de malformation héréditaire reconnus dans la famille.

III/Mode de vie

A/ Situation familiale

1/ Parents

Le père a 44 ans au moment de l'apparition de la maladie. Il est agent commercial indépendant et ne présente pas d'antécédent pathologique particulier.

La mère également âgée de 44 ans est "Office manager" et n'a pas non plus de pathologie antérieure notable.

Le couple est divorcé.

2/ Fratrie

Une sœur âgée de 13 ans. Elle a souffert d'une sténose du pylore à la naissance. Elle n'a pas présenté depuis de problème de santé.

B/ Situation sociale

Le patient vit avec sa mère dans un logement situé à Deuil La Barre dans le Val d'Oise. Il va un week-end sur 2 chez son père qui habite à Arcueil (Val de Marne).

C/ Caractéristiques personnelles

Il est en seconde au lycée de Montmorency (Val d'Oise).

Ses loisirs comme souvent à cet âge tournent autour de la musique: musique en général, et guitare en particulier. Il a aussi une pratique sportive : basket ball.

Il se passionne enfin pour l'informatique.

On peut conclure de ce point de vue que le mode de vie de ce jeune patient est en tout point conforme à celui des adolescents de son âge dans sa génération.

Finalement, il n'est pas retrouvé à partir de l'interrogatoire du patient et de ses parents, le moindre facteur de risque de survenue d'une pathologie maligne. Il faut noter cependant que comme tous les jeunes de son âge, Florian possède un portable qu'il garde en permanence sur lui, indifféremment dans une des poches de ses pantalons.

IV/ Diagnostic anatomopathologique

Dans son compte rendu daté du 30 janvier 2009, Mme le Dr Battin-Bertho, anatomopathologiste écrit à propos des prélèvements envoyés au décours de la chirurgie : "Macroscopiquement, le prélèvement de dimension 5.3x3x2 cm a un aspect ferme et blanchâtre. L'examen histologique sur les prélèvements montre une prolifération tumorale constituée de cellules tantôt fusiformes regroupées en petits faisceaux, tantôt de cellules plus arrondies, au cytoplasme mal visible, aux noyaux souvent légèrement augmentés de volumes, assez denses. Il existe des mitoses. La vascularisation est abondante, faite de vaisseaux d'assez petite taille, dont l'endothélium est bien visible. La prolifération tumorale arrive par endroits au contact de la limite d'exérèse."

L'étude immunohistochimique effectuée montre que tous les marqueurs épithéliaux (AE1/AE3, CD5-6, EMA) sont négatifs. Le CD31 montre la présence de nombreux vaisseaux, le CD99 est négatif, le CD34, la calrétinine, l'actine musculaire lisse et l'H-caldesmone sont également négatifs ainsi que la protéine S100.

En revanche, le Dr Trassard du Centre René Huguenin montre qu'il existe un marquage des cellules tumorales avec la desmine et un marquage net avec la myogénine.

Il est conclu que "l'aspect histologique et immunohistochimique sont en faveur d'un rhabdomyosarcome à cellules fusiformes. La lésion arrive par places au contact des limites d'exérèse. Il n'a pas été vu d'embole."

Les lames seront montrées au "groupe des sarcomes français". La relecture par le "groupe sarcome" confirmera qu'il s'agit d'un rhabdomyosarcome à cellules fusiformes c'est-à-dire un rhabdomyosarcome embryonnaire.

V/ Prise en charge thérapeutique

Dès la première Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) sur le cas de Florian le 03 février 2009, il était décidé d'envisager une reprise chirurgicale et de demander un avis au référent sarcome le Dr C. Dufour.

A/ Reprise chirurgicale

Devant le diagnostic établi de rhabdomyosarcome paratesticulaire, l'indication d'une orchidectomie élargie gauche par voie inguinale avec résection de la cicatrice scrotale est décidée et effectuée par le Dr Landier le 25 février 2009. Sous anesthésie générale, après 2 myélogrammes pratiqués par ponction sternale, il est pratiqué une ligature première du cordon spermatique par 2 points de vicryl n°0, puis une exérèse du testicule gauche et de ses enveloppes. Il est noté pendant l'intervention que les enveloppes du testicule collent un peu au niveau de la cicatrice réalisée antérieurement. Il sera fait également une résection de la peau scrotale sur 5 cm². Les différentes pièces prélevées ont été envoyées en anatomopathologie pour examens histologiques complémentaires.

B/ Comptes rendus histologiques

Testicule gauche :

L'examen anatomopathologique du testicule gauche conclut qu'il n'y a pas de prolifération tumorale résiduelle sur la pièce d'orchidectomie. Il existe seulement

des remaniements inflammatoires au contact de l'épididyme associant une réaction macrophagique à corps étrangers, un hématome en voie d'organisation et un peu de nécrose. Ces aspects sont considérés comme secondaires à l'intervention précédente. Le testicule lui-même est bien structuré ainsi que l'épididyme et le rete testis. Il n'a été vu nulle part d'embolie.

□ Cicatrice scrotale :

Macroscopiquement, il s'agit d'un prélèvement cutané de 2x2cm. Du point de vue histologique, ce revêtement cutané est de morphologie normale. Sous celui-ci existent des remaniements inflammatoires marqués avec réaction macrophagique à corps étrangers. Il est conclu qu'en dehors des remaniements inflammatoires secondaires à l'intervention première et d'une réaction macrophagique à corps étrangers, il n'y a pas de signe suspect de malignité.

C/ Bilan d'extension

1/ Myélogramme

Les 2 myélogrammes effectués au cours de l'anesthésie générale par ponction sternale se sont avérés sans anomalie particulière.

2/ TEP-scan

Effectué le 13 février 2009, il n'a montré aucune localisation secondaire objectivable compte tenu des limites de détection de l'examen.

3/ Échographie testiculaire

Elle a été réalisée le 13 février 2009. Le testicule droit apparaît normal mesurant 40.3x22.5x26.3 mm. Il est homogène sans lésion nodulaire focale.

Le bilan d'extension est donc en faveur d'une atteinte maligne localisée a priori. Plus particulièrement le TEP-scan élimine la diffusion tumorale au niveau des ganglions locorégionaux.

D/ Traitement complémentaire

Ce patient présente donc un rhabdomyosarcome paratesticulaire à cellules fusiformes localisé réséqué complètement. Une chimiothérapie adjuvante est envisagée et pour ce faire il est adressé dans le département de pédiatrie de l'institut Gustave Roussy où il sera pris en charge par cette équipe.

1/ Décision thérapeutique

L'examen clinique initial décrit un sujet en excellent état général avec un poids de 72kg et une taille de 1m89 soit une surface corporelle de 1.97m². Aucune anomalie n'est signalée tant au niveau général que local. Il est palpé des ganglions inguinaux bilatéraux infra centimétriques non suspects et une adénopathie occipitale gauche connue centimétrique. Le bilan hématologique est sans particularité. La NFS, l'ionogramme, le bilan hépatique, l'hémostase sont normaux. Les sérologies pour l'hépatite B, C, le VIH, et le HTLV sont négatives. Les sérologies sont positives pour le CMV, les virus Varicelle-Zona et Herpès. Le bilan pour la tréponématose TPHA-VDRL est négatif.

L'équipe d'oncologie décide d'une chimiothérapie de type IVA, sur six cures, selon le protocole RMS 2005 (RMS 2005) avec pour médecin référent le Dr C. Dufour. La première cure sera effectuée à partir du 07 mai 2009 (J1) et comprend :

- VINCRISTINE (ONCOVIN ®): 2mg à J1.
- ACTINOMYCINE: 2mg à J1.
- IFOSFAMIDE 3g/m² soit 5.9 g à J1 et J2.

La chimiothérapie est administrée en association avec une hyperhydratation et une protection vésicale par MESNA.

Il faut noter qu'avant la chimiothérapie, une cryopréservation du sperme par CECOS a été réalisée. De plus, en raison de la courte durée du traitement post

opératoire (6 mois), il n'est pas prévu de pose de cathéter central. Les chimiothérapies sont faites en périphérie.

2/ Suivi thérapeutique :

La première cure est bien tolérée sous traitement anti-émétique associant ZOPHREN et PLITICAN. Il est ensuite pratiqué avant la deuxième cure une chimiothérapie intermédiaire par VINCRISTINE le 13 mars 2009 et le 20 mars 2009. La tolérance immédiate est excellente.

Le patient est à nouveau hospitalisé du 27 mars au 29 mars 2009 pour sa deuxième cure de type IVA aux mêmes doses. Le bilan sanguin pratiqué ne montre pas de déficit leucocytaire. Les leucocytes sont à 3 900 cellules/mm³ dont 3 300 polynucléaires neutrophiles. L'hémoglobine est à 11.2g/100mL et les plaquettes sanguines à 232 000/mm³. La tolérance de la cure est cette fois-ci mauvaise avec vomissements importants malgré le traitement par ZOPHREN et PLITICAN jusqu'à 5mg/kg/j. Les nausées et vomissements vont persister 72 heures après la 2^{ème} cure d'IVA mal calmés par ZOPHREN à raison de 6mg x 2/ jour. L'alimentation se normalise au décours.

Deux séances de chimiothérapie intermédiaire par VINCRISTINE à la dose de 2mg vont être administrées par voie veineuse périphérique à J7 et J14 de cette deuxième cure avec une bonne tolérance immédiate dans les 2 cas.

Une troisième cure par IVA est effectuée du 17 avril au 19 avril 2009. Elle est à nouveau compliquée par des nausées et vomissements de grade 2-3 qui vont empêcher une alimentation normale. La prise d'EMEND pendant les 3 jours encadrant la chimiothérapie va permettre une amélioration rapide de cette intolérance digestive. Il persiste néanmoins une constipation opiniâtre avec matières palpables à l'examen clinique dans tout le colon. Le traitement envisagé par FORLAX est refusé par le patient qui préfère la "naturopathie". L'hémogramme reste satisfaisant avec 3 500 leucocytes dont 2 800

polynucléaires neutrophiles, hémoglobinémie à 12.9 g/100mL et plaquettes sanguines à 474 000/mm³. L'examen clinique ne retrouve aucun signe en faveur d'une neuropathie liée à la prise de VINCRISTINE.

Le patient est revu le 24 avril 2009. Les nausées et vomissements se sont amendés spontanément avec reprise d'un appétit normal depuis la dernière consultation. L'héogramme reste tout à fait satisfaisant avec 4 500/mm³ globules blancs dont 4 100 polynucléaires neutrophiles et 276 000/mm³ plaquettes sanguines. L'hémoglobine est à 11.1 g/L.

Une consultation, au décours de la troisième cure, pour bilan général est effectuée le 06 mai 2009. Du fait des nausées et vomissements ainsi que de la constipation opiniâtre lors des 3 premières cures, Florian a perdu 2kg, nécessitant des compléments alimentaires. Cependant, le jour de la consultation il est asymptomatique avec un bon état général et un examen clinique complet normal. Une échographie abdominale effectuée n'objective aucune anomalie. La radiographie thoracique ne montre aucun signe en faveur d'une localisation secondaire. Une quatrième cure d'IVA est débutée le même jour toujours en association avec une hyperhydratation et une protection vésicale par MESNA. La tolérance reste moyenne sur le plan des vomissements malgré le traitement anti émétique concomitant par ZOPHREN, PLITICAN jusqu'à 4mg/kg/jour, EMEND et XANAX qui a été augmenté à 0.5 mg 2 fois par jour. Le patient sort le 09 mai 2009.

Une cinquième cure d'IVA est effectuée le 27 mai 2009. L'ensemble des différents événements reste superposable à ceux survenus lors des cycles antérieurs de chimiothérapie.

VI/ CONCLUSION

Au total, chez un jeune garçon de 15 ans, la constatation par lui-même d'une "grosseur" totalement asymptomatique au niveau du testicule gauche, a conduit sa famille à

consulter rapidement son médecin traitant. Celui-ci après avoir effectué une échographie confirmant la prolifération éminemment suspecte l'a dirigé en urologie. L'ablation chirurgicale a permis d'affirmer la présence d'un rhabdomyosarcome paratesticulaire. Dans un deuxième temps, le bilan à la recherche d'une éventuelle diffusion a été en faveur du caractère localisé de la tumeur maligne. Après l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, il est envisagé et pratiqué une orchidectomie élargie et un suivi spécialisé selon l'avis du référent sarcome et sous sa responsabilité. Ainsi, le jeune patient est confié pour complément de traitement au service d'oncologie pédiatrique de l'Institut G. Roussy.

Le service oncologique propose et conduit une chimiothérapie de type IVA en 6 cures sur une durée de 6 mois. Les 4 premières cures relativement mal supportées du point de vue digestif malgré un traitement anti émétique complet n'ont cependant conduit à aucune toxicité hématologique ou neurologique. Actuellement le jeune patient en est à sa cinquième cure et ne présente aucun signe clinique ou radiologique de rechute tumorale locale ou systémique.

**RHABDOMYOSARCOME
PARATESTICULAIRE**

I/ CLASSIFICATION

A/ Classification générale des sarcomes des tissus mous

Les rhabdomyosarcomes paratesticulaires sont une des localisations des rhabdomyosarcomes, et, à ce titre, ils doivent être inclus dans le groupe général des sarcomes des tissus mous. La classification des groupes et sous groupes des sarcomes des tissus mous vient à nouveau d'être actualisée par le Pr J-L Binet (Figure 1) dans un rapport récent datant du 17 mai 2009 (5) sous l'égide de l'Académie Nationale de Médecine.

Les tissus mous peuvent être définis comme les tissus non épithéliaux extra squelettiques de l'organisme, à l'exclusion des viscères, du tissu lymphoïde et du système nerveux central. Ils sont donc représentés par les muscles striés, la graisse, les tissus fibreux, les vaisseaux et le système nerveux périphérique.

Les sarcomes des tissus mous regroupent donc un large ensemble de tumeurs pouvant impliquer de très nombreuses cibles cellulaires dont toutes ont la même origine embryologique : le mésenchyme. Il peut s'agir de fibres nerveuses, vasculaires, musculaires ou encore osseuses, cartilagineuses, voire lipidiques. Suivant l'individualisation et la maturation du clone cellulaire malin primitif, les transformations tumorales vont conduire à des caractères histopathologiques particuliers. De ce fait, les sarcomes des tissus mous vont couvrir une large palette d'aspects cellulaires extrêmement divers expliquant le nombre et la terminologie appliquée de nature essentiellement descriptive. Les sarcomes des tissus mous sont ainsi divisés en 7 groupes différents, les rhabdomyosarcomes constituant un groupe spécifique.

La diversité des groupes et sous groupes reconnus peut au moins en partie expliquer la difficulté d'assurer un diagnostic certain non seulement entre les divers tissus malins mais également dans un nombre non négligeable de cas entre tumeurs bénignes et

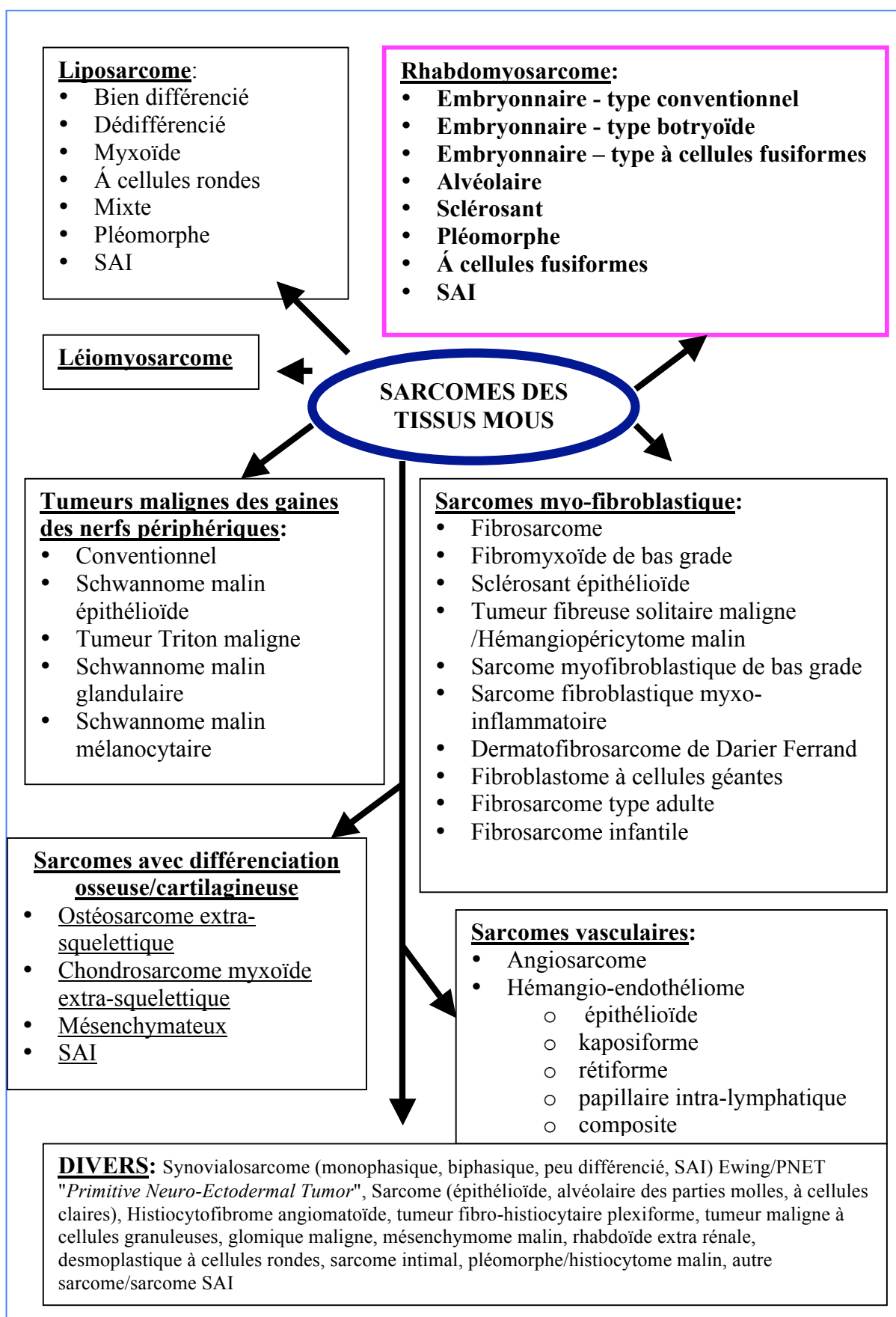


Tableau I. D'après J-L Binet (5)

malignes comme le montre l'étude d'Arbiser et al sur 500 cas consécutifs de cancers des tissus mous (6).

B/ Classification des Rhabdomyosarcomes

On reconnaît, selon cette toute récente classification, 8 sous types différents de rhabdomyosarcomes, tous regroupés en tant que tumeur dérivée de cellules embryonnaires à destinée musculaires. Cependant, globalement, on distinguait essentiellement jusque là, seulement 4 sous types: les formes embryonnaires, de type botryoïde ou à cellules fusiformes, les rhabdomyosarcome de type alvéolaire et les rhabdomyosarcomes pléomorphes. À cette classification, il faudrait ajouter une distinction suivant la localisation primitive de la tumeur qui a au moins pour intérêt celui d'intervenir dans les indications thérapeutiques et moduler le risque pronostic. Il peut s'agir d'une localisation orbitaire, au niveau de la région de la tête ou du cou, intrathoracique, intra abdominal, etc...

1/ Les rhabdomyosarcomes embryonnaires

Le diagnostic de rhabdomyosarcome embryonnaire exige la présence de rhabdomyoblastes (Image 1). Il s'agit de cellules dont le noyau est déjeté au sein d'un cytoplasme éosinophile, comportant des doubles striations mieux après coloration du Masson et du PTAH des noyaux plus vésiculeux et nucléolés, et d'une positivité en immunoperoxydase avec les marqueurs musculaires de type desmine ou musculaire striés de type myogénine.

En effet, le diagnostic de rhabdomyosarcome ne peut être retenu que si la nature musculaire de la tumeur est certaine : les doubles striations étant exceptionnelles, c'est habituellement l'immunohistochimie qui permettra d'affirmer le diagnostic par la positivité fréquente avec l'anti-desmine (Image 2).

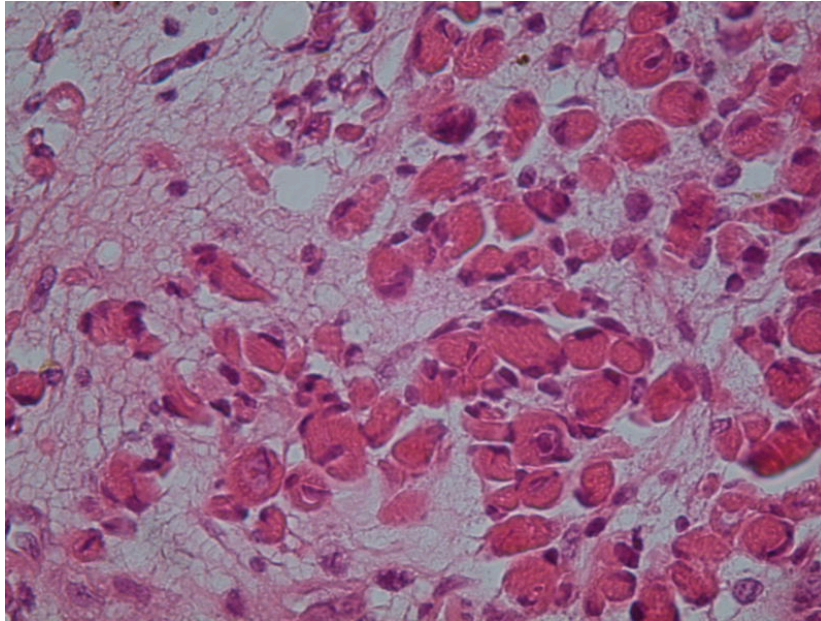


Image 1: Aspects des rhabdomyoblastes (7)

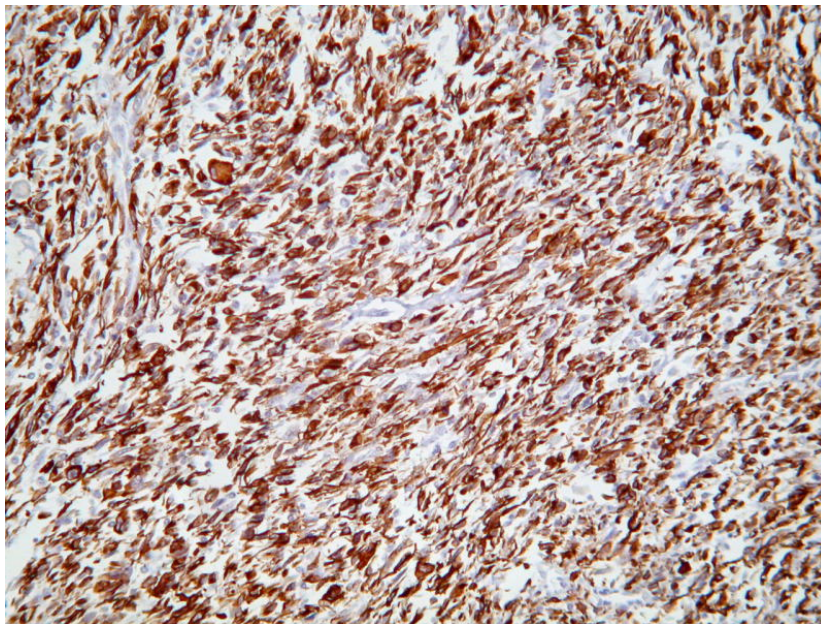


Image 2: Positivité à l'anti-desmine (7)

Les anticorps dirigés contre la myogénine (myf4) ne donnent qu'une positivité focale (positivité nucléaire: Image 3). La microscopie électronique est une aide précieuse et parfois décisive au diagnostic.

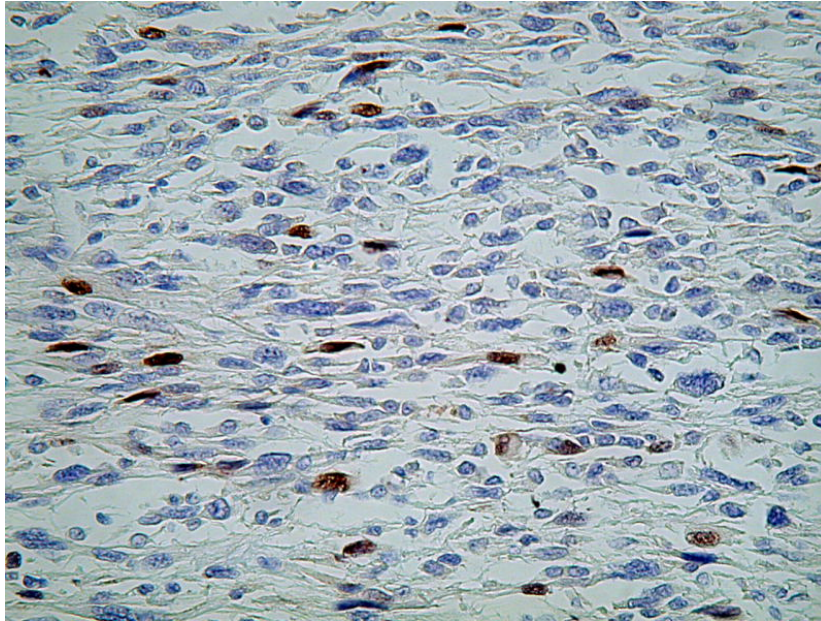


Image 3: Positivité à la myogénine (7)

La présentation histologique est variable. Ces atteintes ont en commun une cellularité hétérogène, le plus souvent avec présence de zones myxoïdes (Figure 4) et denses, sans architecture particulière. Selon la prédominance de l'un ou l'autre de ces aspects, on parlera de rhabdomyosarcome de type dense ou de type lâche. Les cellules peuvent être très indifférenciées, rondes ou un peu plus fusiformes, à noyau hyperchromatique, plutôt irrégulier ou présenter des signes morphologiques de différenciation musculaire. Le rhabdomyoblaste peut alors prendre de nombreuses configurations : rhabdomyoblaste dégénératif comportant une boule rouge, densément acidophile refoulant un noyau rétracté densifié, cellules plus volumineuses comportant un matériel fibrillaire juxta ou péri nucléaire, cellules têtards, en raquette, multivacuolées ou araignées. Les doubles striations authentifiant l'origine musculaire striée sont inconstantes. Il existe également des formes très indifférenciées ne comportant que de rares rhabdomyoblastes ou au contraire des formes bien différenciées riches en cellules plus grandes, rondes, ovales ou rubanées.

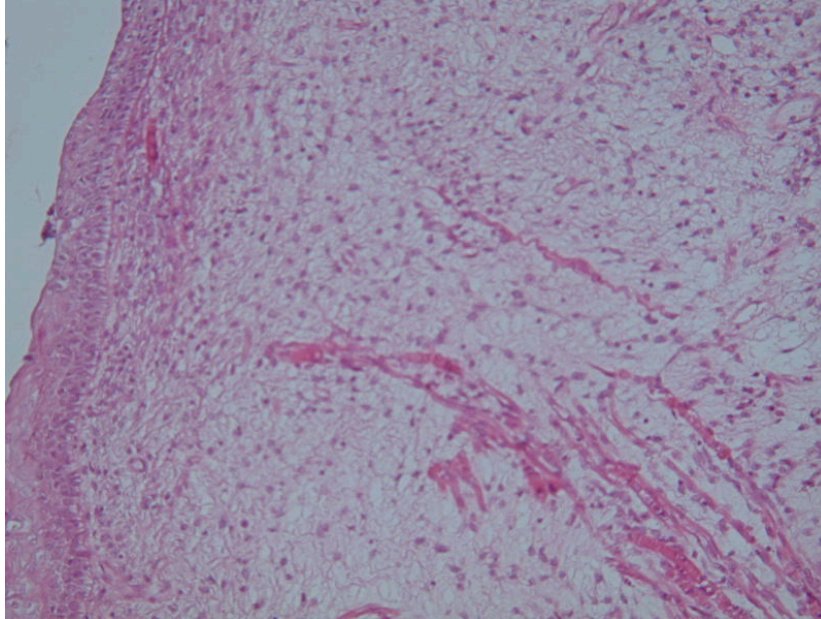


Image 4: zones myxoïdes (7)

Deux formes particulières doivent être individualisées, car de meilleurs pronostics:

➤ Le rhabdomyosarcome embryonnaire de type botryoïde

Il s'agit d'une forme macroscopique, polypoïde, en grappe, intra cavitaire, sous-muqueuse, caractérisée microscopiquement par l'existence d'une "couche cambiale" (Image 5). Il s'agit, localisée dans la zone sous épithéliale, d'une densification des éléments cellulaires tumoraux juste sous la membrane basale de l'épithélium.

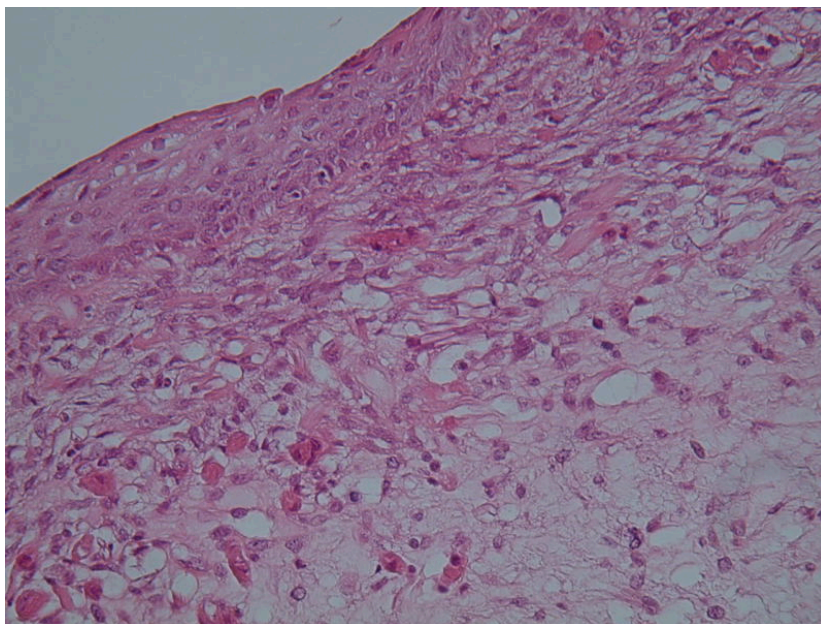


Image 5: couche cambiale (7)

⊖ Le rhabdomyosarcome embryonnaire à cellules

fusiformes ou leiomyomatoïde (8) :

Il s'agit de lésions paratesticulaires dans les deux tiers des cas (27% des rhabdomyosarcomes paratesticulaires sont à cellules fusiformes). La définition en est histologique: il faut qu'il y ait plus de 50% à 80% de cellules fusiformes. Deux sous types ont été décrits: une forme pseudo-leiomyomateuse et une forme plus storiforme, plus riche en collagène hypocellulaire (9). Généralement, la lésion se présente avec une pseudo capsule.

À noter, sortant en partie du cadre des tumeurs à petites cellules rondes, l'existence de rhabdomyosarcome de l'enfant avec des signes d'anaplasie ou pléomorphes classées malgré tout dans le cadre embryonnaire et non dans celui des rhabdomyosarcomes pléomorphe de l'adulte (10) dont la signification pronostique reste mal définie.

2/ Les Rhabdomyosarcomes alvéolaires

Ces rhabdomyosarcomes, plus fréquents à l'adolescence, siègent plus volontiers au niveau des extrémités. Ils sont considérés comme de mauvais pronostic. La reconnaissance de cette forme par le pathologiste est importante puisqu'elle va conduire à une thérapeutique adaptée avec une chimiothérapie plus lourde.

La définition est actuellement cyto-histologique associant 2 critères:

α/ Une prolifération dense et monomorphe de cellules avec un rapport nucléo-cytoplasmique très élevé, des noyaux très irréguliers indentés (plus que dans la forme embryonnaire), des nucléoles proéminents. La lésion comporte assez fréquemment des cellules plurinucléées dispersées pouvant constituer un argument supplémentaire. Les rhabdomyoblastes typiques sont par contre rares.

β/ Un cloisonnement par de larges bandes fibreuses. Ainsi se différencient deux formes architecturales : la forme alvéolaire typique, la seule jusque là bien individualisée, et la forme solide où l'on conserve généralement les bandes fibreuses mais où l'architecture alvéolaire n'est plus présente.

Un aspect alvéolaire, même focal, qui répond à ces définitions suffit à classer la lésion comme alvéolaire.

À noter une variante rare à cellules claires où les cellules sont pseudolipoblastiques.

Dans les deux formes décrites, il peut exister après chimiothérapie néoadjuvante des modifications histologiques à type de "maturation musculaire".

3/ Les rhabdomyosarcomes pléomorphes

Dans ces cas, l'architecture est lâche et les cellules sont disposées au hasard (image 6). Les cellules sont pléomorphes. De taille variable, elles sont rondes ou allongées, rubanées, en raquette, en têtard (image 7). Le noyau est également pléomorphe, unique ou multiple, atypique, nucléolé. Le cytoplasme est habituellement abondant, éosinophile, d'aspect granuleux, parfois vacuolisé.

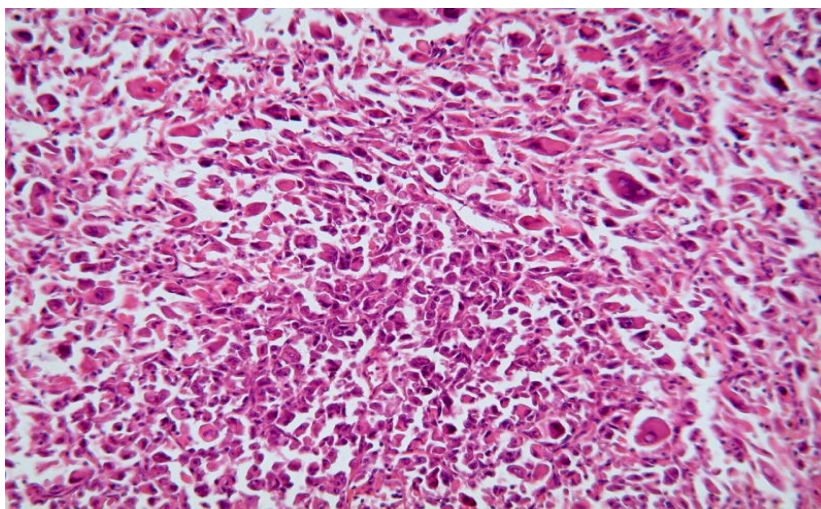


Image 6: architecture pléomorphe (7)

Des doubles striations sont exceptionnellement retrouvées (11). Cette tumeur est habituellement pauvre en collagène.

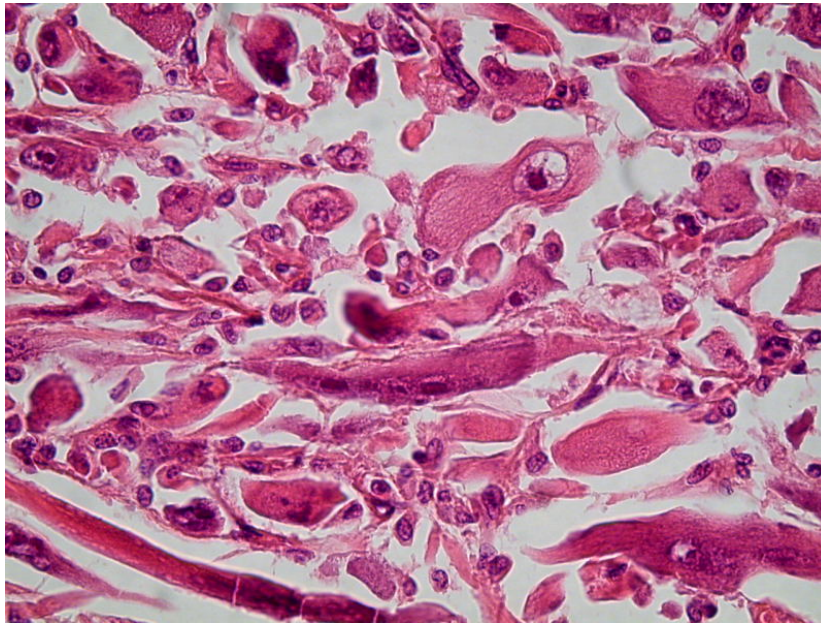


Image 7. Cellules pléomorphes (7)

La coloration au PAS montre fréquemment la présence de glycogène au niveau de ces cellules.

Le rhabdomyosarcome pléomorphe est une tumeur de l'adulte et les cas infantiles sont très rares (11). Cette tumeur s'observe surtout après 45 ans et siège au niveau des membres, particulièrement au niveau de la cuisse.

C/ Les rhabdomyosarcomes paratesticulaires

Ils ne se distinguent de l'ensemble des rhabdomyosarcomes que par leur localisation. On retrouve en effet tous les types histopathologiques décrits, embryonnaires, alvéolaires ou pléomorphe. Seule la fréquence de chacun de ces sous groupe varie suivant l'âge des patients.

II/ ÉPIDÉMIOLOGIE

A/ Épidémiologie des rhabdomyosarcomes

1/ Caractères généraux

Le rhabdomyosarcome est la tumeur maligne la plus fréquente dans l'enfance. Elle représente 5 à 8% des tumeurs malignes solides de l'enfant et 60% à 70% des tumeurs mésenchymateuses malignes des enfants (12). Il s'agit généralement d'enfants de moins de 15 ans mais l'adolescent n'est pas épargné comme le confirme notre observation. La fréquence des rhabdomyosarcomes toute localisation confondue serait plus marquée chez le garçon (13).

Le rhabdomyosarcome n'épargne aucun organe. Il survient toutefois de manière préférentielle dans 3 régions principales:

La tête et le cou dans 44% des cas (14) avec pour sites privilégiés : l'orbite, les cavités nasales et la région naso-pharyngée.

Le tractus génito-urinaire et la région rétropéritonéale dans 34% des cas (14) dont les localisations paratesticulaires et vésicales.

Les extrémités : membres supérieurs et inférieurs avec 14% des cas, touchant surtout l'avant bras, la main et le pied.

Il existe de rares cas sans primitif connu simulant une leucémie (15).

2/ Selon le type histologique

La fréquence des types histologiques varie selon l'âge. L'âge moyen est de 4 ans pour les rhabdomyosarcomes embryonnaires. Les enfants plus âgés vont souffrir plus habituellement de rhabdomyosarcomes alvéolaires.

Les rhabdomyosarcomes embryonnaires représentent les 3/4 des rhabdomyosarcomes. Ils touchent préférentiellement l'enfant de moins de 10 ans. Parmi les sous groupes, le rhabdomyosarcome embryonnaire à cellules fusiformes mérite une mention

particulière. En effet dans les deux tiers des cas la localisation est paratesticulaire, et notre observation n'a pas échappé à cette règle statistique.

La fréquence des rhabdomyosarcomes embryonnaires selon la localisation a été déterminée par la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) sur la période 1989-1995 avec inclusion de 941 cas. La SIOP estime à 12% l'incidence des localisations paratesticulaires et vaginale confondue (cf. tableau 2)

Localisation des Rhabdomyosarcomes embryonnaires (SIOP 1989-1995) sur 941 cas	
• Tête et Cou	34%
• Orbite	10%
• Parois du tronc	9%
• Vessie Prostate	13%
• Vagin – Région paratesticulaire	12%
• Abdomen -Pelvis	8%

Tableau 2 (17)

En résumé, prédominant chez l'enfant, on peut estimer la fréquence des rhabdomyosarcomes embryonnaires à 4% et celle des rhabdomyosarcomes de type alvéolaire et pléomorphe à moins de 1% (5).

B/ Épidémiologie des rhabdomyosarcomes paratesticulaires

Le rhabdomyosarcome paratesticulaire représente 7% de l'ensemble des rhabdomyosarcomes toutes localisations confondues (18) (19). Le pic d'incidence se situe entre l'âge de 2 et 5 ans. Le diagnostic est établi dans 70% des cas avant l'âge de 10 ans. Un second pic d'incidence est décrit à l'adolescence.

L'incidence annuelle des sarcomes des tissus mous est estimée entre 3 et 4.5/100 000 (20). Elle est 100 fois inférieure à celle des tumeurs bénignes des

parties molles. À partir de ces chiffres on estime le nombre de nouveaux cas annuels aux Etats-Unis à 10 000 pour 300 millions d'habitants (2). Par analogie en France on peut estimer le nombre de nouveaux cas à 2 000. Dans cette fourchette de chiffres, le nombre annuel de rhabdomyosarcomes paratesticulaires, selon l'incidence acceptée par tous les auteurs de 7%, se situerait alors autour de 140 cas. Bien entendu ce chiffre est à prendre avec de nombreuses restrictions. En particulier, du fait que les rhabdomyosarcome paratesticulaires se voient majoritairement chez l'enfant jeune, la population sur laquelle devrait porter les calculs ne peut être que le nombre de personnes estimé dans cette tranche d'âge. Dans ce cas, la tranche d'âge des moins de 20 ans étant globalement de 15 300 000 dans la population française en 2009 (21), le nombre de nouveaux cas de sarcomes des tissus mous, avec une incidence moyenne de 4 pour 100 000, serait de 612. L'incidence moyenne de rhabdomyosarcomes paratesticulaires ne dépasserait pas alors 43 cas annuels. Il est difficile de prendre ce chiffre dans l'absolu, néanmoins il permet d'inscrire la fréquence de survenue du rhabdomyosarcome paratesticulaire dans une fourchette se situant entre 40 et 140 cas annuels ce qui place, in fine, cette atteinte tumorale dans le cadre des tumeurs rares pour ne pas dire exceptionnelles.

Le rhabdomyosarcome embryonnaire est le type histologique le fréquent des localisations paratesticulaires avec une fréquence estimée à 97% (22).

III/ DIAGNOSTIC DES RHABDOMYOSARCOMES PARATESTICULAIRES

A/ Circonstances de découverte

La tumeur est, en dehors de toutes complications, asymptomatique. Les patients consultent en général pour la découverte soit de la perception d'une masse intra scrotale, soit pour l'apparition d'une grosse bourse indolore. L'absence de douleurs peut être

un élément qui risque de conduire le malade à consulter tardivement seulement alarmé par la progression en taille de la tuméfaction.

Plus rarement, il s'agit d'une découverte à l'occasion de gênes ou de simples douleurs scrotales (23). Les douleurs peuvent être parfois intenses, insomniantes, irradiant le long du cordon comme dans le cas présenté par Tazi K. et al chez un jeune adulte de 21 ans (24). Elles peuvent être inguinoscrotales voire rénales avec gonflement scrotal (25).

Il est important de signaler que dans quelques cas l'hydrocèle peut être la première manifestation clinique (26). Ces présentations possibles doivent conduire à envisager un bilan complet de tout hydrocèle particulièrement chez les sujets jeunes.

B/ Examen clinique

Dans tous les cas, l'examen clinique réalisé montre, par rapport à l'examen du côté sain, une masse dure, indolore, de topographie variable (27). Le siège paratesticulaire est parfois difficile à affirmer par la palpation du scrotum, aussi minutieuse soit elle. La masse perçue est opaque à l'examen par transillumination, effectuée systématiquement, argument en faveur d'une atteinte tissulaire. Cependant, la présence d'une masse transilluminable ne saurait éliminer de façon certaine la possibilité d'une atteinte maligne sous jacente (28).

Il est important de compléter l'examen par la recherche au niveau des aires ganglionnaires superficielles d'une éventuelle adénopathie palpable qui serait d'autant plus suspecte qu'elle serait d'apparition récente. Le reste de l'examen clinique est le plus souvent sans particularités.

C/ Imagerie

1/ Échographie testiculaire

Du fait de son innocuité et de la facilité de son exécution, la découverte d'une masse scrotale doit conduire systématiquement, en premier lieu, à la

pratique d'une échographie de la région scrotale. Celle-ci objective l'existence d'une masse échogène homogène (Image 8). Bien que l'échostructure de la masse soit semblable à celle du

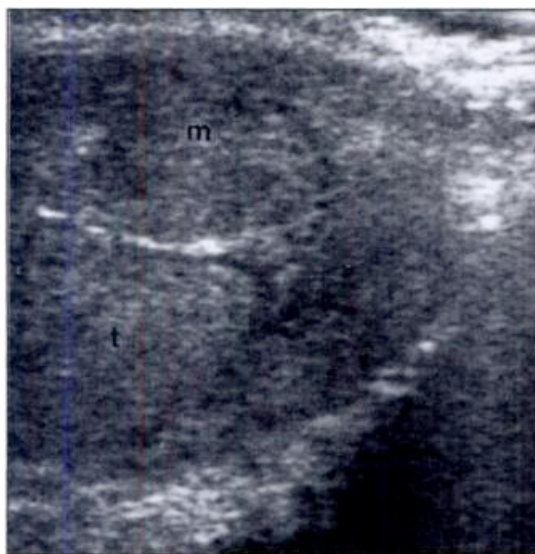


Image 8: Échographie testiculaire (t: Testicule – m: masse) (29)

testicule, il existe un plan de séparation net entre les 2 éléments. Cependant, la relation entre la masse et l'épididyme ne peut être appréciée clairement.

Cet examen est cependant susceptible de confusion diagnostic notamment en cas d'hypervascularisation ou de présence liquidienne.

Ainsi, dans certain cas il est parfois difficile de différencier le rhabdomyosarcome paratesticulaire d'une épидидymite comme le montrait l'observation de Wood et al dès 1995 (30). L'échographie Doppler avec hypervascularisation au Doppler couleur évoquait essentiellement ce diagnostic (Image 9).



Image 9: Masse hypervascularisée au Doppler couleur (28)

D'autres diagnostics différentiels doivent être envisagés incluant les tumeurs adénomatoïdes et les léiomyomes. Les aspects échographiques des tumeurs adénomatoïdes objectivent des masses rondes à contours nets et de survenue en général à la trentaine ou la quarantaine (31). Les caractères échographiques des léiomyomes ont été décrits comme des masses hypoéchogène ou hétérogène avec ou non des calcifications (32).

Au total, l'échographie Doppler de la région scrotale ne peut être considérée que comme un examen de confirmation d'une pathologie sous jacente et ne peut permettre d'évoquer un diagnostic de bénignité sans complément de bilan.

2/ Tomodensitométrie abdominopelvienne

La TDM abdominopelvienne doit être envisagée dans le cadre du bilan de diffusion d'un processus tumoral. Elle va permettre de rechercher un éventuel envahissement des chaînes ganglionnaires profondes, surtout lombo-aortiques et pelviennes et des métastases hépatiques. Elle ne constitue en aucun cas un examen à visée diagnostique. Elle demeure néanmoins incontournable dans le cadre du bilan préthérapeutique. Nous y reviendrons.

3/ IRM

L'imagerie avec antenne de surface permet de mieux localiser le processus tumoral et de décrire sa relation avec l'épididyme. Elle objective une masse homogène en T1, avec un signal caractéristique qui est superposable à celui des testicules normaux. En revanche elle apparaît légèrement hétérogène sur les clichés en T2 avec une intensité du signal similaire à celle du testicule normal. Cependant à cause de l'hyposignal de l'albuginée en T2 (29), la masse apparaît nettement séparée du testicule (images 10 et 11).

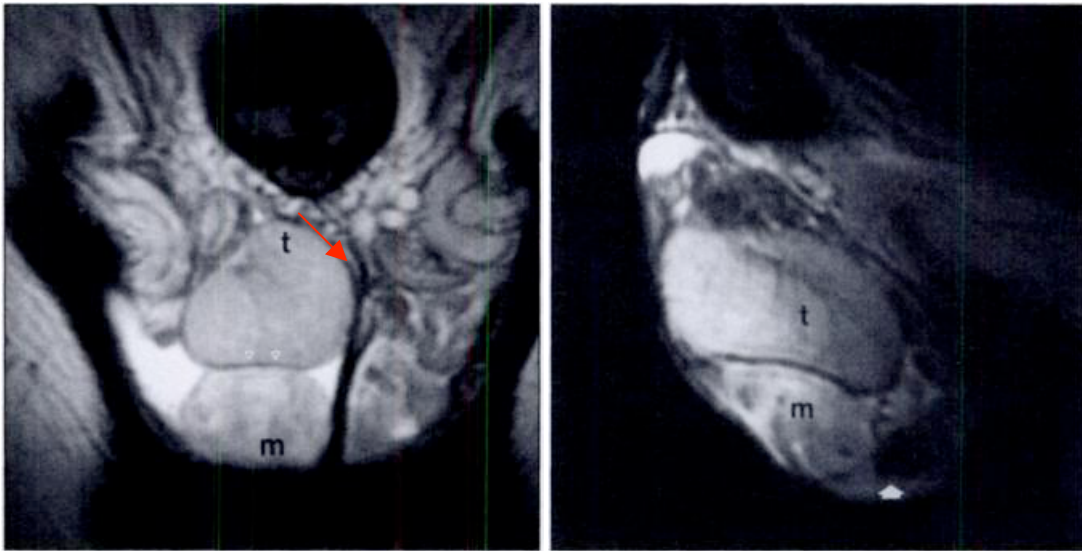


Image 10: Faible signal en T2 de l'albuginée (flèche)- Image 11: aspect en antéro-postérieur

L'IRM a donc un double intérêt. Elle permet de visualiser de façon précise la place de la masse tumorale au sein des composants du scrotum. Elle offre au chirurgien une perspective complète des contacts de la tumeur avec les structures de voisinage lui permettant de préparer et d'anticiper les gestes chirurgicaux nécessaires pour réaliser une exérèse carcinologique satisfaisante avant même le bilan peropératoire.

4/ Le TEP-Scan

La fixation par tomographie d'émission de positons du (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose est indiscutable sur les rhabdomyosarcomes (33). Dans le

travail récent de Tateishi U et al, elle s'est même montrée supérieure aux autres techniques d'imagerie chez 35 patients souffrant de rhabdomyosarcomes de toutes localisation pour une stadification plus fiable de ces malades (33).

En revanche, en ce qui concerne la place diagnostique de cette méthode d'imagerie dans le domaine précis des rhabdomyosarcomes paratesticulaires aucune publication jusque là ne semble mentionner l'intérêt du TEP-scan. Il est vrai qu'il est fort peu probable que sur le plan du diagnostic ce type d'imagerie puisse avoir une valeur d'orientation. En effet, même en cas de forte fixation de la région, a priori en faveur d'une atteinte cancéreuse, on ne saurait éliminer un processus inflammatoire ou infectieux à type d'épididymite par exemple dont a vu qu'il s'agit d'un diagnostic différentiel fréquent dans ces situations.

Récemment, Benz et al ont montré l'importance de la fixation sur l'évaluation de la réponse thérapeutique dans une population de 50 patients souffrant de sarcome des tissus mous (34).

Comme pour la TDM, le TEP-Scan est probablement un moyen important dans l'avenir proche dans le cadre du bilan d'extension des rhabdomyosarcomes. Mais il ne saurait être envisagé a priori comme technique diagnostique de certitude en particulier dans la région paratesticulaire.

En conclusion, si les images obtenues par l'échographie ou l'IRM permettent de confirmer l'existence d'une atteinte tissulaire, si le TEP-Scan est probablement un élément important du bilan de diffusion tumoral et peut être pronostic, ces examens ne permettent en aucun cas d'affirmer le diagnostic et en dernière analyse l'acte chirurgical demeure incontournable.

D/ Bilan sanguin

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux qui puissent aider au diagnostic. Les dosages des marqueurs habituels, antigène carcino-embryonnaire, α -foeto-protéine sérique ou β -HCG plasmatique qui font partie du bilan de toute tumeur intra scrotale sont normaux. La normalité de ce bilan sanguin aura au moins le mérite d'éliminer les autres étiologies malignes testiculaires de l'enfant.

Il faut signaler cependant une étude récente de Wachtel et al en 2006 qui présente un certain nombre de marqueurs permettant de classer au-delà de la signature génétique les sous groupes histologiques de rhabdomyosarcomes suivant le type des marqueurs reconnus en immunohistochimie (35 et 36). La présence d'anticorps spécifiques dirigés contre AP2 β et contre p-cadhérine facilite la reconnaissance d'un rhabdomyosarcome de type alvéolaire. La présence d'anticorps anti EGFR et anti Fibrilline est en faveur d'une forme embryonnaire. La sensibilité pour les marqueurs des types alvéolaires et embryonnaires est respectivement de 64% et 60% et la spécificité de 85% et 92%.

E/ Diagnostic de certitude

Le diagnostic de certitude ne peut être obtenu que par l'examen histopathologique d'un prélèvement tissulaire, obtenu le plus souvent, par l'examen de la tumeur elle-même prélevée chirurgicalement. Une biopsie avant l'orchidectomie peut être faite avec un contrôle étroit du cordon spermatique, la mobilisation du testicule et du cordon hors du champ opératoire par un sac en plastique imperméable, la fermeture de la région biopsiée et la couverture du testicule en attendant les résultats des prélèvements (37). En l'absence de protection, une diffusion tumorale peut survenir. Dans ces cas, ces patients sont considérés comme à classer dans le groupe clinique IIa indépendamment du caractère complet de la résection chirurgicale (38).

Il faut cependant noter que Chowdhury T et al ont souligné récemment l'intérêt de biopsies à l'aiguille fine guidées par échographie (39). Effectuée chez 24 enfants qui ont eu 37 prélèvements sur des rhabdomyosarcomes présents dans différents sites dont 3 au niveau du pelvis, cette technique a permis un diagnostic fiable et l'obtention d'un matériel suffisant pour des études et recherches complémentaires.

Actuellement néanmoins, le diagnostic passe essentiellement par l'exérèse chirurgicale qui a un double intérêt : d'une part elle permet un prélèvement suffisant de tissu et d'autre part elle réalise la résection tumorale complète au moins localement (en l'absence de certitude diagnostique initiale).

1/ Profils histologiques

Nous avons déjà vu dans le cadre de l'épidémiologie, les différents types anatomopathologiques intéressants les rhabdomyosarcomes à localisation paratesticulaire. Il peut en effet s'agir soit d'un rhabdomyosarcome de type botryoïde, soit majoritairement de rhabdomyosarcomes embryonnaires à cellules fusiformes. En effet dans 27% des cas, les rhabdomyosarcomes paratesticulaires sont à cellules fusiformes. Rappelons que la définition en est histologique, il faut qu'il y ait plus de 50% à 80% de cellules fusiformes.

2/ Profils immunohistochimiques

La détection de la desmine est considérée à l'heure actuelle comme le marqueur de choix des rhabdomyosarcomes avec 90% environ de positivité. Il semble cependant que cette recherche doive se faire sur plusieurs clones de la desmine incluant plus particulièrement la desmine D33 (40).

L'actine musculaire globale (HHF35) de sensibilité équivalente peut lui être associée. L'actine musculaire lisse de type α est en principe négative. La myoglobine est peu sensible. L'actine sarcomérique est positive dans les rhabdomyosarcomes

mais elle l'est également dans les lésions musculaires lisses. L'antigène MyoD1, produit du gène MyoD1 (Myf3) serait spécifique mais il est peu fiable du fait d'un marquage cytoplasmique non spécifique associé.

La myogénine (Myf4) s'avère le marqueur le plus sensible et spécifique, tout au moins dans les formes alvéolaires où le marquage est diffus et intense (41). Kumar et al confirment l'intérêt de la myogénine comme marqueur avec une plus grande spécificité sur les formes alvéolaires (42), les positivités sur les formes embryonnaires ne se retrouvant que dans 25% des 20 tumeurs étudiées.

Il peut exister une réactivité occasionnelle avec les anticorps anti-protéine S100, anti-cytokératine, anti-neurofilament. D'exceptionnelles réactivités avec des marqueurs lymphoïdes ont été décrites: CD10, CD19 et CD20 (43). Enfin, l'équipe de Kobayashi et al a montré, il y a une dizaine d'années, l'intérêt de l'expression des filaments de nestine dans le cadre de l'étude de 29 cas de rhabdomyosarcomes pédiatriques (44). Bien que la nestine soit présente dans des tumeurs du système nerveux central et périphérique comme dans les cellules endothéliales et certaines cellules musculaires au voisinage des tumeurs, elle semblerait être un marqueur complémentaire des rhabdomyosarcomes, particulièrement dans les tumeurs très indifférenciées desmine-négatives.

En pratique les 2 seuls marqueurs ayant un intérêt d'orientation étiologique sont en tout premier lieu la desmine, l'actine des muscles lisses pour les formes embryonnaires et la myogénine essentiellement pour les formes alvéolaires.

F/ Diagnostic différentiel

De nombreux diagnostics peuvent être évoqués suivant l'âge du patient le type histologique ou les constatations cliniques.

Avant toute intervention, sur les constatations cliniques ou en imagerie, la possibilité d'épididymite ou d'hydrocèle peut conduire à un retard diagnostique potentiellement dramatique pour le patient.

En cas de rhabdomyosarcomes embryonnaires à cellules rondes, chez l'enfant, on devra envisager la possibilité d'autres tumeurs à cellules rondes, en particulier un lymphome, un neuroblastome, une tumeur neuro-ectodermique périphériques primitive ou PNET ("*Peripheral Neuro Ectodermal Tumors*"), un synovialosarcome ou encore une tumeur rhabdoïde. L'argument fondamental est la présence de desmine. Enfin, la mise en évidence de glycogène intra cellulaire est presque constante dans les rhabdomyosarcomes et ne doit pas, à lui seul faire évoquer un sarcome d'Ewing. Chez l'adulte, se posera la possibilité d'une métastase d'un carcinome ou d'un mélanome, un lymphome mais également un sarcome alvéolaire des parties molles.

La confusion est également possible histologiquement avec une tumeur ectodermique mélanocytaire comme le montre la publication de Diamond et al à propos d'un cas de tumeur paratesticulaire survenue chez un nourrisson de 6 mois (45).

Dans les cas de rhabdomyosarcomes lâches de type botryoïde, la confusion est possible avec les pseudo-polypes inflammatoires. La couche cambiale et la différenciation rhabdomyoblastique à rechercher permettront le diagnostic de certitude.

IV/ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

A/ Stadification pré chirurgicale

La classification préthérapeutique habituellement retenue est celui qui a été élaboré par la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) (Tableau 2) dans les années 1980-1990 (46). Elle est fonction du bilan d'extension.

Rapporté à la localisation TNM, le bilan pré thérapeutique nécessite donc l'exécution des méthodes d'imagerie déjà citées. En premier, la pratique d'une

échographie non seulement de la région scrotale mais également des aires ganglionnaires locorégionales. La TDM demeure incontournable dans la recherche d'une diffusion ganglionnaire lombo-aortique. En ce qui concerne la recherche de métastases, outre la radio pulmonaire, voire suivant la symptomatologie, une scintigraphie, il est important d'envisager dans la mesure du possible un TEP-scan quand il est accessible, et d'effectuer un myélogramme.

Par ailleurs, le bilan étant effectué avant tout acte chirurgical, il est recommandé de noter le résultat de l'état ganglionnaire comme une estimation radio/clinique sous la forme cN, tandis que pN sera utilisé comme notification de l'état ganglionnaire après évaluation chirurgicale.

Classification TNM des rhabdomyosarcomes chez l'enfant	
STADE I	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Tumeur localisée au tissu ou à l'organe primitif: T1 T1A= T ≤ 5 cm T1B= T > 5 cm ☞ Pas de preuve en faveur d'une diffusion ganglionnaire: N0 ☞ Pas de preuve d'une métastase: M0
STADE II	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Tumeur impliquant 1 ou plusieurs organes ou tissus contigus ou épanchement malin adjacent T II A= T ≤ 5 cm T II B= T > 5 cm ☞ Pas de preuve en faveur d'une diffusion ganglionnaire: N0 ☞ Pas de preuve d'une métastase: M0
STADE III	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Toute taille tumorale ☞ Preuve d'une diffusion ganglionnaire: N1 ☞ Pas de preuve d'une métastase: M0

STADE IV	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Tous T ☞ Tout N ☞ Métastases à distance
-----------------	---

Tableau 2: classification TNM (SIOP)

Cette stadification clinique a pour intérêt premier celui d'élaborer une prise en charge thérapeutique la mieux adaptée possible au patient en fonction du bilan d'extension effectué. Elle a également pour intérêt de représenter un des éléments essentiel du pronostic tumoral initial. Bien évidemment, il ne s'agira que d'une première approximation, le bilan post chirurgical permettra d'approcher plus précisément le stade tumoral réel.

En dernière analyse, le traitement va reposer sur les 3 possibilités thérapeutiques habituelles en matière de cancers: la chirurgie, la polychimiothérapie et la radiothérapie.

B/ Chirurgie

1/ Les gestes chirurgicaux

L'intervention chirurgicale est, sauf diffusion majeure, le temps thérapeutique initial. Elle consiste à pratiquer une orchidectomie par voie inguinale, avec ligature haute et première du cordon spermatique. Cette approche inguinale a été préconisée pour éviter une contamination scrotale. Une hémiscrotectomie peut s'avérer nécessaire en cas d'envahissement locorégionale (47), d'antécédents de biopsie trans-scrotale ou d'orchidopexie (48).

Chez les patients présentant une maladie résiduelle après une première chirurgie qui ne peuvent pas être traités par une re-excision, une seconde chirurgie est recommandée après chimiothérapie.

Le bénéfice d'un curage ganglionnaire rétropéritonéal systématique est très controversé après la publication de la SIOP montrant que les lymphadénectomies des ganglions para-aortiques n'étaient pas nécessaire dans le traitement des rhabdomyosarcomes paratesticulaires localisés (50). C'est pourquoi, étant donné l'efficacité de la polychimiothérapie dans le contrôle des micrométastases (51), ce curage n'est plus considéré comme nécessaire si les explorations radiologiques ne découvrent pas d'envahissement lymphatique macroscopique. Il faut cependant signaler le travail de Hermans BP et al qui montre, à partir de 19 patients adultes, que la dissection des ganglions rétropéritonéaux stadifie de façon précise les rhabdomyosarcomes paratesticulaires et élimine la nécessité d'une radiothérapie abdominale chez les patients inclus dans le groupe II pathologique. Pour ces auteurs (52), un traitement combinant une dissection ganglionnaire et une chimiothérapie postopératoire entraîne un taux de guérison élevé.

L'apparition d'une métastase impose son exérèse chirurgicale, si elle est techniquement réalisable (53).

2/ Stadification post opératoire

a/ Stadification SIOP

L'analyse de la pièce d'orchidectomie et le bilan d'extension permettent de préciser la stadification de la tumeur (tableau 3).

Stadification tumorale postchirurgicale	
pT1	➤ Tumeur limitée à l'organe ou au tissu d'origine avec excision complète. Limites de la tumorectomie sans invasion confirmée histologiquement.
pT2	➤ Invasion tumorale dépassant l'organe ou le tissu d'origine avec excision complète. Limites de la tumorectomie saines, confirmées histologiquement.
pT3	
pT3a	➤ Tumeur incomplètement réséquée.
pT3b	➤ Preuve d'une tumeur résiduelle en microscopie. ➤ Preuve d'une tumeur résiduelle macroscopique ou biopsie seule.

Tableau 3: Stadification post chirurgical (46)

b/ Stadification IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)

Plus récemment, l'American Cancer Society (54) a établi une stadification différente de la classification TNM habituelle, qualifiée de "clinique". Elle détaille, pour l'ensemble des rhabdomyosarcomes, les différentes situations possibles au décours de l'intervention (Tableau 4). Chacun des 4 groupes est subdivisé en sous-groupes suivant l'extension tumorale ganglionnaire ou métastatique, et les possibilités chirurgicales, avec le pourcentage approximatif des patients inclus dans chacun des groupes. Il faut insister sur le fait que cette classification intéresse l'ensemble des rhabdomyosarcomes toutes

localisations et tous types histologiques confondus. Elle nous a paru cependant, digne d'attention dans la mesure où elle s'attache à décrire et classer, le plus précisément possible, la totalité des situations cliniques potentielles post chirurgicales. Cependant, dans l'étude de Ferrari A. et al qui a porté sur 198 patients, le nombre de patients inclus dans chacun des stades est totalement différent (55). On retrouve en effet 164 patients dans le groupe I, 21 patients dans le groupe II et 13 patients dans le groupe III. Le groupe I inclus très largement la majorité des patients. Mais il est vrai que cette étude n'a concerné que des malades souffrant de rhabdomyosarcomes paratesticulaires dont la localisation est en faveur d'un pronostic favorable.

Cette stadification recoupe et précise la classification précédente. Elle établit des sous groupes définis suivant les résultats chirurgicaux et la diffusion tumorale particulièrement ganglionnaire.

Stadification clinique post chirurgicale
<p>Groupe I: maladie localisée, pas de preuve d'une atteinte résiduelle sous-jacente après chirurgie. Environ 15% des patients sont dans ce groupe. On distingue 2 sous-groupes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☑ Groupe IA: tumeur ne dépassant pas l'organe impliqué initialement avec résection chirurgicale complète. Pas de diffusion ganglionnaire ou métastatique. ☑ Groupe IB: tumeur étendue au-delà de l'organe primitivement impliqué et au niveau des structures avoisinantes, avec résection chirurgicale complète. Pas d'extension ganglionnaire ou métastatique.
<p>Groupe II: Ce groupe comprend les patients qui ont eu une résection tumorale chirurgicale complète, mais les limites de résection ou les ganglions sont envahis. La fréquence de ce groupe se situe autour de 20%. On distingue 3 sous-groupes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ☑ Groupe IIA: résection chirurgicale macroscopique complète mais persistance du cancer sur les bords de résection (marges carcinologiques de sécurité positives). Pas de diffusion ganglionnaire ou métastatique. ☑ Groupe IIB: Le cancer s'est étendu aux ganglions de voisinage, mais le chirurgien a pu éliminer complètement l'ensemble des structures malignes. ☑ Groupe IIC: Le cancer s'est étendu aux ganglions de voisinage. L'intervention a permis d'enlever tout le cancer macroscopiquement visible y compris au niveau ganglionnaire, mais l'anatomopathologie a observé que les limites de résection sont envahies .
<p>Groupe III: La tumeur ne peut pas être complètement réséquée, laissant un contingent tumoral in situ non visible macroscopiquement. Elle a diffusé dans les ganglions de voisinage, mais il n'y a pas de signe en faveur de métastase. Ce groupe rend compte de 50% des cas connus. Il se divise également en 2 sous groupes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☑ Groupe IIIA: Résection chirurgicale complète impossible. Seule une biopsie a pu être effectuée. ☑ Groupe IIIB: Résection complète impossible mais le chirurgien a pu enlever au moins la moitié de la tumeur.
<p>Groupe IV: Il existe un envahissement métastatique certain au moment du diagnostic (poumons, foie, moelle osseuse, ganglions à distance...) Ce groupe représente environ 15% des cas.</p>

Tableau 4: Stadification clinique post chirurgicale (54)

C/ Chimiothérapie:

1/ Les protocoles VACA, VA et VAC:

La chimiothérapie est indiquée dans tous les cas de rhabdomyosarcome paratesticulaire. Des protocoles variés de chimiothérapie ont été adoptés au cours du temps, selon les tendances en cours, et selon l'étendue de la maladie. Elle est toujours administrée dans un second temps après la chirurgie et la classification post opératoire.

Elle varie également selon les pays. Le groupe allemand des rhabdomyosarcomes utilise l'association VACA: Vincristine, Dactinomycine (Actinomycine D), Cyclophosphamide et Doxorubicine dans le protocole CWS-81 (56). Dans les études suivantes CWS-86 et CWS-91, le cyclophosphamide est remplacé par l'Ifosfamide, le protocole chimiothérapique associant Vincristine, Dactinomycine, Ifosfamide et Doxorubicine (VAIA). Le groupe Italien, quant à lui, va remplacer son protocole (VAC) Vincristine, Dactinomycine et Cyclophosphamide adopté dans l'étude RMS-79 (57) par le protocole VAIA dans l'étude RMS-88. Finalement, dans les 2 pays le protocole VA (Vincristine, Dactinomycine) sera adopté dans les études CWS-96 et RMS-96 pour les patients à faible risque définis comme ceux qui ont:

1/ Une histologie favorable: à cellules embryonnaires ou à cellules fusiformes

2/ Pas d'invasion tumorale locale, ganglionnaire ou à distance (T1N0M0) et

3/ Une tumeur complètement réséquée (Groupe 1 de l'IRS).

Dans les atteintes métastatiques, les patients vont bénéficier du protocole européen MMT4 ("*Malignant Mesenchymal Tumors*") associant Carboplatine,

Epidoxorubicine, Vincristine, Dactinomycine, Ifosfamide et Etoposide (CEVAIE) suivi dans certains cas par de fortes doses de Melphalan ($200\text{mg}/\text{m}^2$) avec apport de cellules souches autologues du sang périphérique (58).

Tous ces protocoles combinent les produits qu'ils ont en commun aux mêmes doses pour chaque produit, et en général aux mêmes espacements des séances tout au moins des premières cures. L'ensemble des protocoles durant entre 22 et 27 semaines.

2/ Les protocoles IVA, et CEV:

Nous allons plus particulièrement détailler les protocoles de chimiothérapie IVA qui semble actuellement (protocole MMT 84 et MMT 89) supplanter les autres protocoles de chimiothérapies.

Le protocole IVA₆ combine Ifosfamide $3\text{g}/\text{m}^2$ à J1 et J2, Vincristine $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ à J1 avec une dose maximale de 2mg et Dactinomycine à la dose de $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ à J1 avec une dose maximale de 2mg. Le nombre de cures va dépendre du stade tumoral et du protocole en cours (Tableau 5). Il est répété toutes les 3 semaines avec une durée totale de traitement de 10 à 18 semaines selon les protocoles.

IVA₉ comprend: Ifosfamide $3\text{g}/\text{m}^2$ à J1 et J3, Vincristine $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ à J1 et Dactinomycine: 1.5mg à J1.

Le protocole VA associe Vincristine à la même dose que précédemment et Dactinomycine à la dose de $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ avec une dose maximale de 2mg.

Enfin les cures CEV et IVE comprennent pour l'association CEV: Carboplatine $500\text{mg}/\text{m}^2$ à J1, Epirubicine $150\text{mg}/\text{m}^2$ à J1 et Etoposide: $200\text{mg}/\text{m}^2$ à J1 et J3, et pour l'a cure IVE: Ifosfamide $3\text{g}/\text{m}^2$ à J1 et J3, Vincristine: $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ à J1 et Etoposide $200\text{mg}/\text{m}^2$ à J1 et J3. Elles sont répétées toutes les 3 semaines avec une durée totale de traitement de 27 semaines.

Traitement suivant le stade clinique (c) et post chirurgical (p)			
Études	Critères de sélection	Stades c et p	Traitement
Étude MMT 84			
84.1	Tumeur localisée, totalement excisée	I, pT1, pT2	3 IVA ₆
84.2	Stade I ou II avec maladie résiduelle microscopique	I, II, pT3a	6 IVA ₆
	Tumeur de stade II complètement excisée	II pT2	6 IVA ₆
84.3	Stade I ou II avec tumeur résiduelle macroscopique	I, II, pT3b	10 IVA ₆
Étude MMT 89			
89.1	Tumeur au stade I résection complète	I(pT1)	2 VA
89.2	Stade I avec maladie résiduelle	I(pT3ab)	4 IVA ₉
	Stade I avec T2 complètement réséqué	I(pT2)	4 IVA ₉
89.3	Tumeur au stade II	II	6 IVA ₉
89.5	Stade III (ganglions envahis)	III	3 IVA ₉ /CEV/ IVE) + RT

Tableau 5: Indications de la chimiothérapie suivant les stades (49)

3/ Le protocole RMS 2005:

Le protocole RMS 2005 qui a été effectué chez notre patient est en cours de phase 3. Il a pour but de comparer l'efficacité de 2 types de chimiothérapie avec ou sans Doxorubicine chez des patients jeunes souffrant d'un rhabdomyosarcome localisé de haut risque. Le nombre d'inclusions prévues pour la France est de 120 patients. Il a débuté le

17 novembre 2005 et doit être clôturé le 31 octobre 2011. Au 31 décembre 2008, 54 patients avaient été inclus dans l'étude. L'objectif de cet essai est double : évaluer l'efficacité de l'adjonction d'un médicament (Adriamycine) à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne chez des patients souffrant de rhabdomyosarcome, et évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien chez ces mêmes patients. L'étude comprend plusieurs phases de traitement :

- 9 cures de chimiothérapie
- Traitement local (Chirurgie et/ou radiothérapie)
- Traitement d'entretien

En début d'étude les patients sont répartis de façon aléatoire entre 2 groupes de traitement chimiothérapique. Dans le premier groupe, les patients recevront 9 cures d'une chimiothérapie comprenant de l'Ifosfamide, de la Vincristine et de la Dactinomycine. Dans le deuxième groupe, les patients recevront 9 cures de la même chimiothérapie que dans le premier groupe mais la Doxorubicine sera administrée en plus lors des 4 premières cures. À partir de la 12^{ème} semaine, les patients des 2 bras recevront un traitement local qui consistera en une chirurgie et/ou radiothérapie.

Les patients en rémission seront à nouveau répartis de façon aléatoire entre 2 groupes pour un traitement d'entretien. Dans le premier groupe, les patients recevront en perfusion de la Vinorelbine une fois par semaine (J1, J8 et J15) et du cyclophosphamide. Le traitement sera poursuivi pendant 6 mois. Dans le deuxième groupe les patients ne recevront pas de chimiothérapie d'entretien (59).

D/ Radiothérapie:

La radiothérapie est éventuellement utilisée en complément de la chimiothérapie et de la chirurgie sur les foyers tumoraux résiduels et sur les ganglions rétropéritonéaux voire sur les métastases en particulier pulmonaires. Elle n'intervient donc, en pratique, le plus souvent, que dans les stades évolués plus particulièrement chez les malades

des groupes II et III ou le curage ganglionnaire rétropéritonéal sera suivi d'une radiothérapie locale et ceux du groupe IV après exérèse, quand elle est techniquement réalisable, de la métastase.

Dans certains cas particuliers, cependant, la radiothérapie permet de réduire le volume tumoral et de rendre ainsi la tumeur chirurgicalement extirpable.

Les doses utilisées varient de 30 à 60 Gy et sont réparties sur 5 à 6 semaines (60). Dans le travail de Ferrari et al, la radiothérapie n'a été délivrée que chez 20 de leurs patients soit 10% de la cohorte rassemblée dans cette étude (55). Les doses d'irradiation se sont échelonnées entre 32 Gy et 60 Gy avec une dose moyenne de 40.5 Gy et l'irradiation externe a été administrée en concomitance avec la chimiothérapie. La dose totale d'irradiation est classiquement de 45Gy donnée par fractions quotidiennes de 1.5 Gy à 2 Gy. Une dose de rappel est permise si elle est appropriée suivant l'âge des patients, le volume tumoral traité et l'étendue de la maladie résiduelle (61).

Il faut noter que dans une étude effectuée chez 490 enfants, la radiothérapie hyperfractionnée pratiquée chez 239 enfants n'a pas améliorée la survie sans maladie versus la radiothérapie conventionnelle chez 251 enfants (62).

Une autre étude effectuée chez 203 patients, dont 110 ont bénéficié d'une radiothérapie, constate que le contrôle local et la survie sans rechute du groupe II sont améliorés par la radiothérapie (63).

E/ La conduite thérapeutique :

Nous avons vu les indications de la chimiothérapie suivant les stades de gravité. Il reste à envisager les conduites thérapeutiques suivant les résultats des bilans pré et post chirurgical. Nous empruntons à Stevens et al le programme de traitement envisagé en cas de rhabdomyosarcome du tractus génito-urinaire et des localisations tête et cou (64) (Tableau 6, 7 et 8).

1/ Patients au stade I pT1 et I pT2

Pour les patients au stade I pT1 dont la tumeur a été complètement éliminée, 2 cures de chimiothérapie associant Vincristine et Actinomycine (VA) délivrées sur 10 semaines devraient suffire (Tableau 6).

2/ Patients au stade I pT3

Pour les patients du stade I dont la tumeur n'a été qu'incomplètement enlevée (Stade I pT3a et I pT3b) dans les sites "favorables" comme la région paratesticulaire, la chimiothérapie par IVA est indiquée en 2 ou 4 cures suivant l'évolution (Tableau 6).

Chez les patients dont la réponse est mauvaise (réponse partielle < 50%) après la seconde cure, une reprise chirurgicale devra être envisagée. En cas de résection chirurgicale impossible ou incomplète, le traitement sera modifié par une seconde ligne d'une combinaison chimiothérapique connue sous le nom de "Vincepi" ou VCE. Elle associe Vincristine, Carboplatine et Epidophylline.

Chez les patients ayant répondu favorablement à l'IVA (réponse partielle > 50%), la chimiothérapie par IVA devra être continuée avec un total de 4 cures. Un traitement local est nécessaire à la fin de la chimiothérapie pour les patients chez qui une rémission complète n'a pu être obtenue (Tableau 6).

L'évaluation et l'ajustement thérapeutique sera identique aux groupes I précédents, c'est à dire radiothérapie en fin de traitement pour tous ceux chez qui la rémission ne pourrait pas être confirmée par ou obtenue par la chirurgie (Tableau 7).

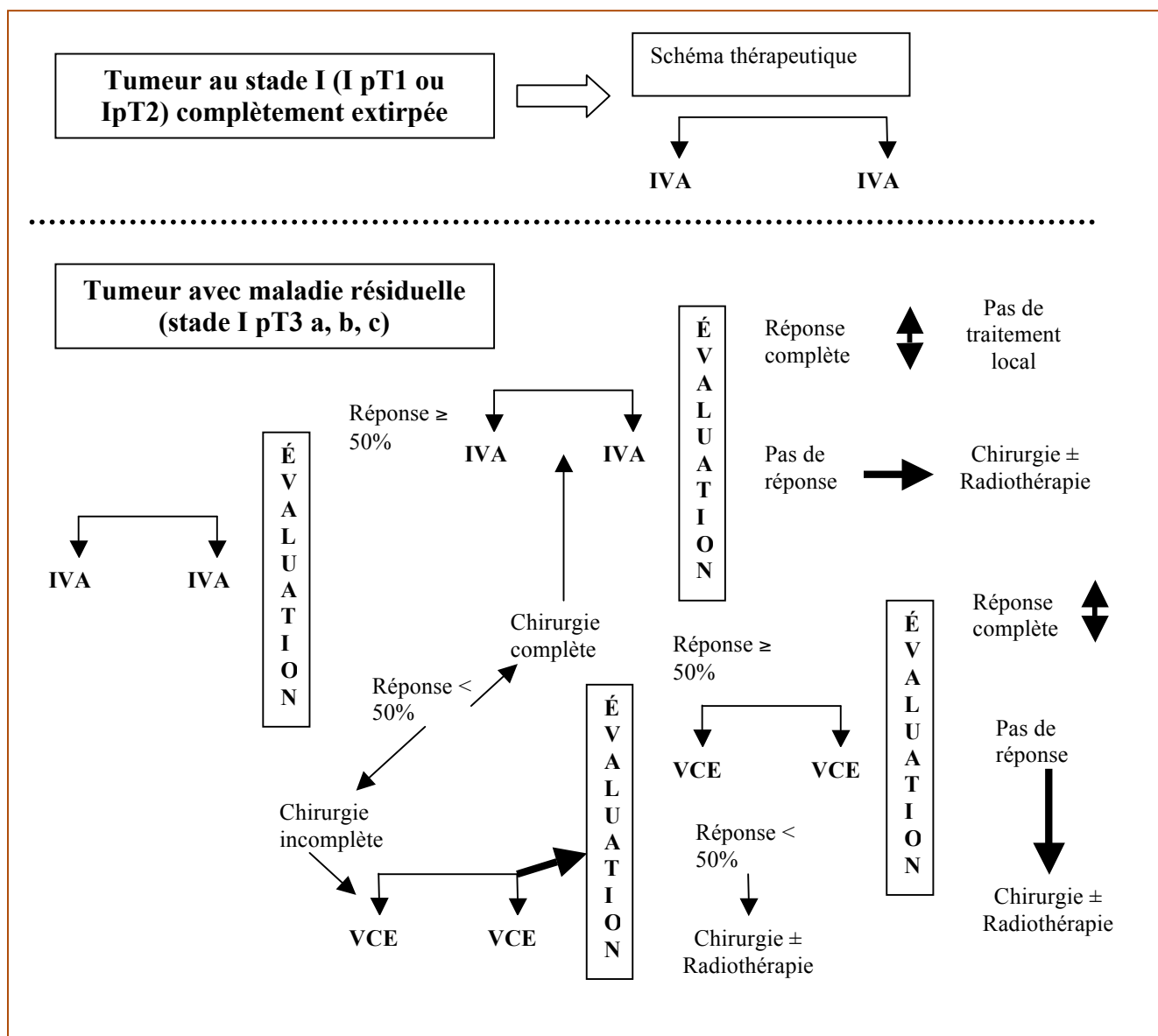


Tableau 6: Schémas de prise en charge thérapeutique aux stades I (64)

3/ Patients au stade II

Chez les patients stade II, dont les structures adjacentes sont envahies, mais sans envahissement ganglionnaire ni métastatique, la chimiothérapie IVA est indiquée initialement en 2 cures.

Si la réponse tumorale est bonne après la deuxième cure ($>50\%$), on effectue 2 nouvelles cures d'IVA. Une nouvelle évaluation est faite au terme de ces 4 cures

d'IVA: si la réponse a été complète, il n'y a pas de traitement local, contrairement au cas où la réponse tumorale a été incomplète.

Dans le cas où la tumeur répond insuffisamment aux 2 premières cures d'IVA (<50%), on envisage une reprise chirurgicale.

Si celle-ci est complète, on effectue à nouveau 4 cures d'IVA (soit 6 au total) ; si il persiste des résidus microscopiques après ré-intervention chirurgicale, on effectue également 4 nouvelles cures d'IVA (soit un total de 6 cures d'IVA) ; enfin, si la résection reste incomplète ou est impossible, on préconise 2 cures du protocole VCE. Dans ce dernier cas, après réévaluation, soit la tumeur répond correctement (>50%) et 2 nouvelles cures de VCE (soit 4 au total) sont réalisées puis traitement local ensuite si la réponse n'est pas complète après les 4 cures de VCE ; soit la tumeur répond insuffisamment après les 2 VCE, et on fait d'emblée le traitement local par radiothérapie (Tableau 7).

4/ Patients au stade III

Les patients avec envahissement ganglionnaire quelque soit le site doivent recevoir une chimiothérapie intensive combinant 6 produits: IVA et CEV.

Une évaluation chirurgicale ganglionnaire est nécessaire en fin de deuxième cure. Si les ganglions ne sont pas histologiquement envahis, un traitement local au niveau ganglionnaire n'est pas requis. Le traitement local au niveau de la tumeur primitive va dépendre de la réponse à la chimiothérapie. Des ganglions envahis à l'examen anatomopathologique devront être irradiés s'ils ne peuvent pas être réséqués chirurgicalement. (Tableau 8)

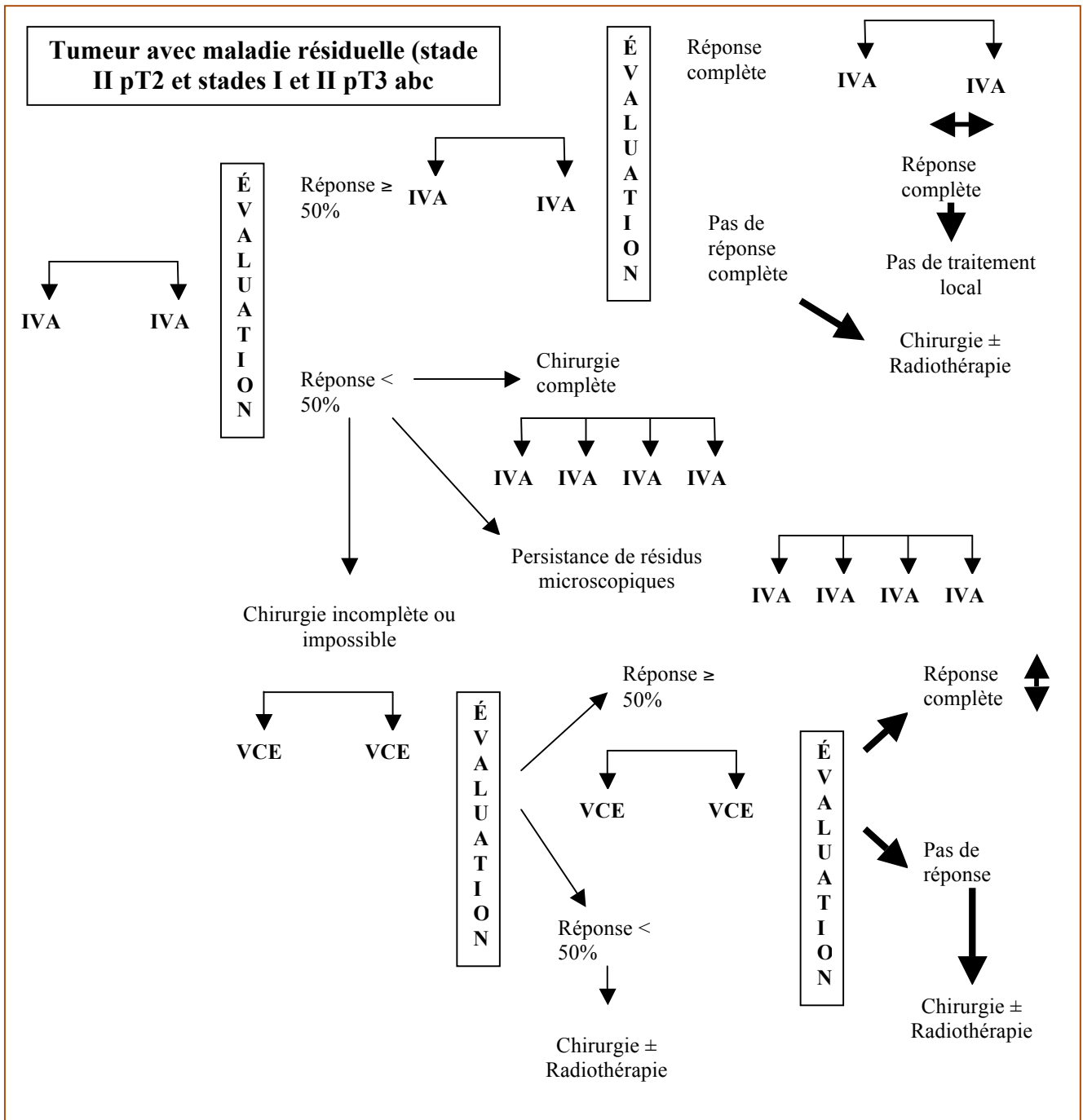


Tableau 7: Schémas de prise en charge thérapeutique aux stades II et I évolués (64)

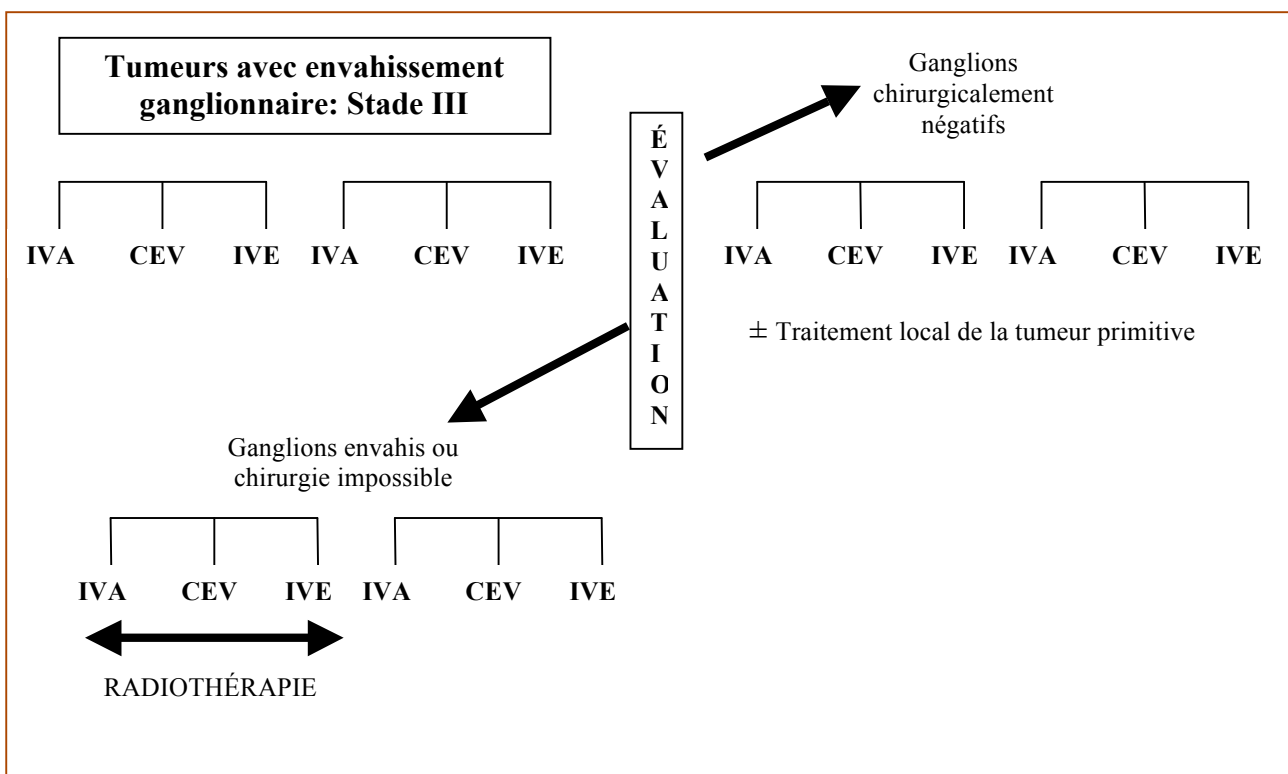


Tableau 8: Schémas de prise en charge thérapeutique aux stades évolués (64)

5/ Patients au stade de rechute

En cas de rechute un traitement local doit être requis dans tous les cas à savoir chirurgie ± radiothérapie. La chimiothérapie va dépendre des produits antérieurement utilisés. La VCE peut être utilisée chez les patients ayant rechuté après IVA. Un maximum de 6 mois de traitement est en général effectué après rechute. En cas d'utilisation de la cure VCE avant la rechute, le choix chimiothérapique est plus délicat et ne va plus dépendre que du choix des soignants.

F/ Éléments pronostics

Les facteurs pronostics des rhabdomyosarcomes, outre la localisation paratesticulaire, incluent de nombreuses variables dont notamment le stade tumoral au moment du diagnostic et suivant la réponse au traitement, le type histologique et les caractères histologiques qui lui sont liés, et également l'âge des patients. De façon générale, la localisation paratesticulaire est considérée comme une des localisations, a priori, de moindre

gravité versus d'autres localisations comme la tête et le cou ou les localisations paraméningées.

1/ Le stade clinique

Le groupe clinique a été identifié comme l'un des plus important prédicteur d'échec thérapeutique et de rechute tumorale (67, 68). Il est certes facile de comprendre que le pronostic sera d'autant meilleur que la tumeur sera localisée, sans envahissement ganglionnaire ou a fortiori métastase, de taille égale ou inférieure à 5 cm et qu'elle sera d'abord chirurgical facile. Les taux de survie sans rechute à 3 ans sont de 86% pour le stade I, 80% pour le stade II et 68% pour le stade III (65).

2/ Le type histologique

Le type histologique semble l'élément déterminant de l'analyse pronostique mis en avant dans de nombreuses publications (65, 66, 67). Selon la classification internationale de 1989 (69), il existe 3 groupes histologiques de pronostic différent:

- ☞ Bon pronostic : botryoïde et léiomyomateux
- ☞ Pronostic intermédiaire: formes embryonnaires
- ☞ Mauvais pronostic: alvéolaire

Cette classification mérite d'être nuancée surtout en ce qui concerne le type embryonnaire, souvent considéré comme un type histologique favorable.

3/ L'âge

L'âge intervient indiscutablement dans le pronostic de ces tumeurs. Il est admis qu'un âge inférieur à 10 ans, toutes autres variables prises en compte, représente un élément de bon pronostic. Notamment les patients âgés de 10 ans ou plus ont un risque plus élevé de rechute (49). Ainsi, d'après Meza et al , les patients âgés de moins de un an ou de plus de 10 ans ont un taux de survie sans rechute à 5 ans de 56% en cas de tumeur invasive (T2) alors que ceux au même stade âgés entre 1 et 9 ans ont une survie sans rechute

de 75% (67). De même, en cas de tumeur non invasive, les malades âgés de moins de 1 an ou de plus de 10 ans ont un taux de survie sans rechute à 5 ans de 73%, alors que ceux âgés de 1 an à 9 ans ont un taux de survie sans rechute à 5 ans de 90%. De même, les patients ayant plus de 10 ans, comme ceux avec des ganglions augmentés de volume, ont une plus grande incidence d'avoir un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic (70).

4/ Les profils pronostiques

Pour le groupe clinique II, une étude rétrospective sur les rhabdomyosarcomes de toutes localisations a été effectuée par Smith et al à partir de 695 patients qui avaient été inclus dans les "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study" (IRS) I à IV pour déterminer les facteurs de risque de rechute (66). Les patients du groupe II qui avaient le plus de risque d'échec thérapeutique étaient ceux qui du point de vue histologique souffraient d'une tumeur de type alvéolaire ou indifférenciée, ceux dont la tumeur se trouvait dans un site de mauvais pronostic, avec un reliquat tumoral persistant malgré une exérèse importante, l'existence d'un envahissement ganglionnaire ou ceux qui avaient été traités par des schémas thérapeutique de type IRS-I ou IRS-II.

Pour les patients du groupe clinique III tous sites confondus, avec résection incomplète ou biopsie seule avant chimiothérapie et radiothérapie, Wharam et al déterminent que les prédicteurs de survie à 5 ans sans rechute incluent la taille de la tumeur inférieure à 5 cm, un site de bon pronostic (dont la région paratesticulaire), une classification TNM équivalente au stade tumoral T1/N₀N_x dans le stade I ou le stade II (61). D'autre part, ces auteurs soulignent l'importance de la radiothérapie pour un contrôle local dans ce groupe III, et l'incidence d'un échec local qu'ils stratifient en fonction de la dose d'irradiation administrée.

Évalué sur un groupe de 1062 malades, approximativement 15% des patients présentent des métastases qui les classent dans le groupe IV, au moment du

diagnostic (71). À ce propos, Breneman et al ont revu les facteurs pronostiques chez les enfants et adolescents du groupe IV (72). Ils ont montré que la survie globale et la survie à 3 ans sans rechute étaient améliorées s'il n'y avait pas plus de 2 sites métastatiques et si l'histologie de la tumeur était de type embryonnaire. Par rapport aux patients sans atteinte métastatique, les patients du groupe IV dans l'étude IRS-IV étaient plus âgés avec un âge moyen de 7 ans versus 5 ans, avaient une plus grande incidence de tumeur de type alvéolaire (46% versus 22%), présentaient des tumeurs plus invasives (T2;91% versus 49%), avec une plus grande taille tumorale (> 5 cm: 82% versus 51%) une plus grande incidence de ganglions envahis (N₁: 57% versus 16%) et les localisations primitives plus fréquemment aux extrémités, au niveau thoraco-abdominal et rétropéritonéal (48% versus 25%). Cette étude concluait également que les enfants du groupe IV n'avaient pas nécessairement un mauvais pronostic en faveur de l'adaptation du traitement en fonction de ces facteurs.

V/ ÉVOLUTION

A/ Évolution de la survie au cours du temps

L'étude des différentes publications de l'IRS depuis 1972 permet de préciser, dans la mesure du possible, le devenir des différents rhabdomyosarcomes avec le temps en fonction des adaptations thérapeutiques successives. Les multiples IRS (au nombre de 4, allant de 1972-1978 pour la première, à 1991-1997 pour l'IRS IV) ont pu inclure pour analyse plus de 3 000 patients au cours de ces dernières 25 années ce qui a permis d'évaluer les caractéristiques cliniques et pronostiques, de préciser la diffusion tumorale par l'imagerie, la biologie de ces tumeurs, d'apprécier l'intérêt des nouvelles associations chimiothérapeutiques, et leur mode d'administration, enfin la place de la radiothérapie (67). Comme le montre bien le tableau 1, ces études et les différents essais thérapeutiques ont conduit à une augmentation de la survie à 5 ans de 25% à 40% sur les 40 dernières années toutes localisations et tous types de rhabdomyosarcomes confondus.

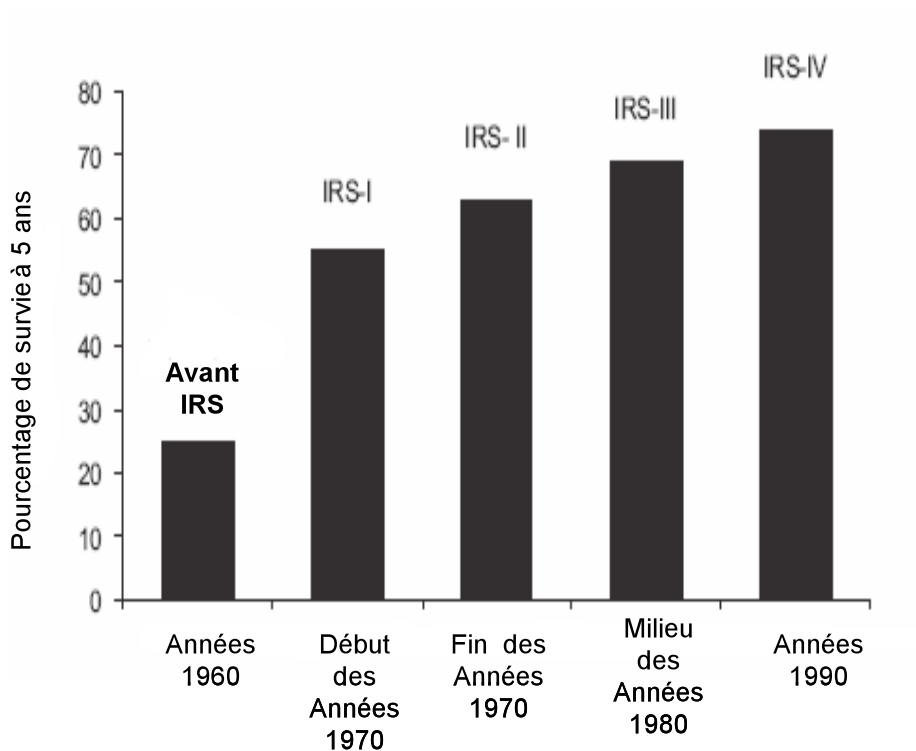


Tableau 1: Amélioration de la survie des rhabdomyosarcomes sur les 40 dernières années (72)

B/ Survie après traitement

1/ Survie globale suivant le stade clinique

Comme on pouvait s'y attendre, la survie globale est d'autant plus importante que le diagnostic et donc le traitement ont été pratiqués dès les stades de début de la prolifération tumorale (Tableau 2). Ainsi que le montre l'étude de Stevens et al (64) avec un taux de survie à 5 ans de 80%, au stade clinique I les patients ont les plus grandes chances de survie. Les taux de survie dans les stades II et III sont nettement inférieurs avec des pourcentages obtenus de 66% et 60% respectivement.

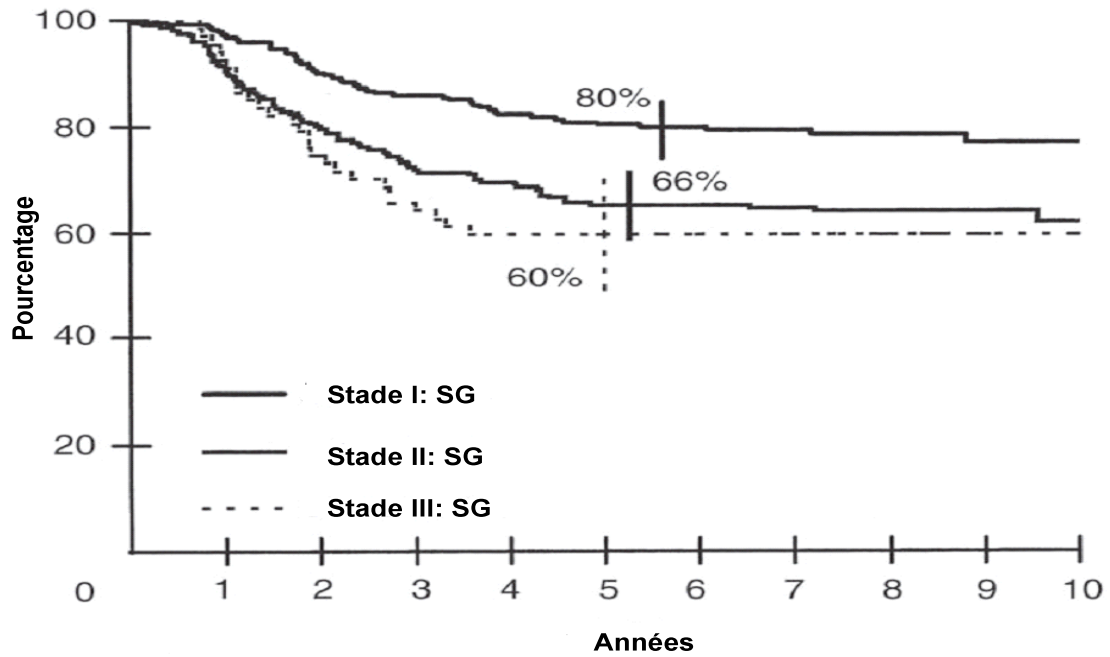


Tableau 2: Survie globale (SG) selon le stade clinique (72)

2/ Survie globale suivant le type histologique

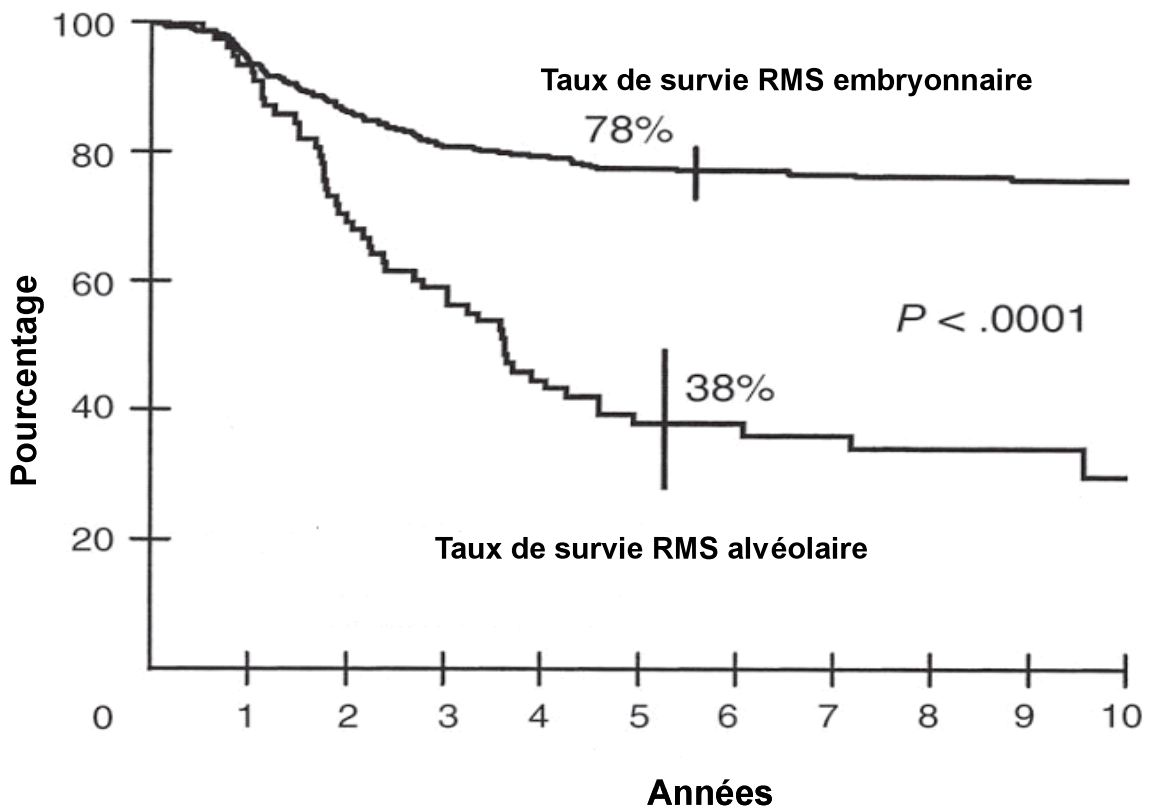


Tableau 3: Survie globale suivant le type histologique du RMS (64)

Le type histologique, suivant qu'il est embryonnaire ou alvéolaire modifie profondément les taux de survie globale (Tableau 3). La survie globale des rhabdomyosarcomes de type embryonnaire, de 78%, toutes autres variables confondues, est nettement supérieure à celle des tumeurs de type alvéolaire dont la survie globale n'est que de 38%.

3/ Survie sans rechute

La survie sans rechute est également influencée par l'importance du stade clinique au moment du traitement et par le type histologique.

a/ Suivant le stade clinique

Suivant le stade clinique, la survie sans rechute passe de 61% pour le stade I à 55% pour le stade II et 51% pour le stade III (Tableau 4).

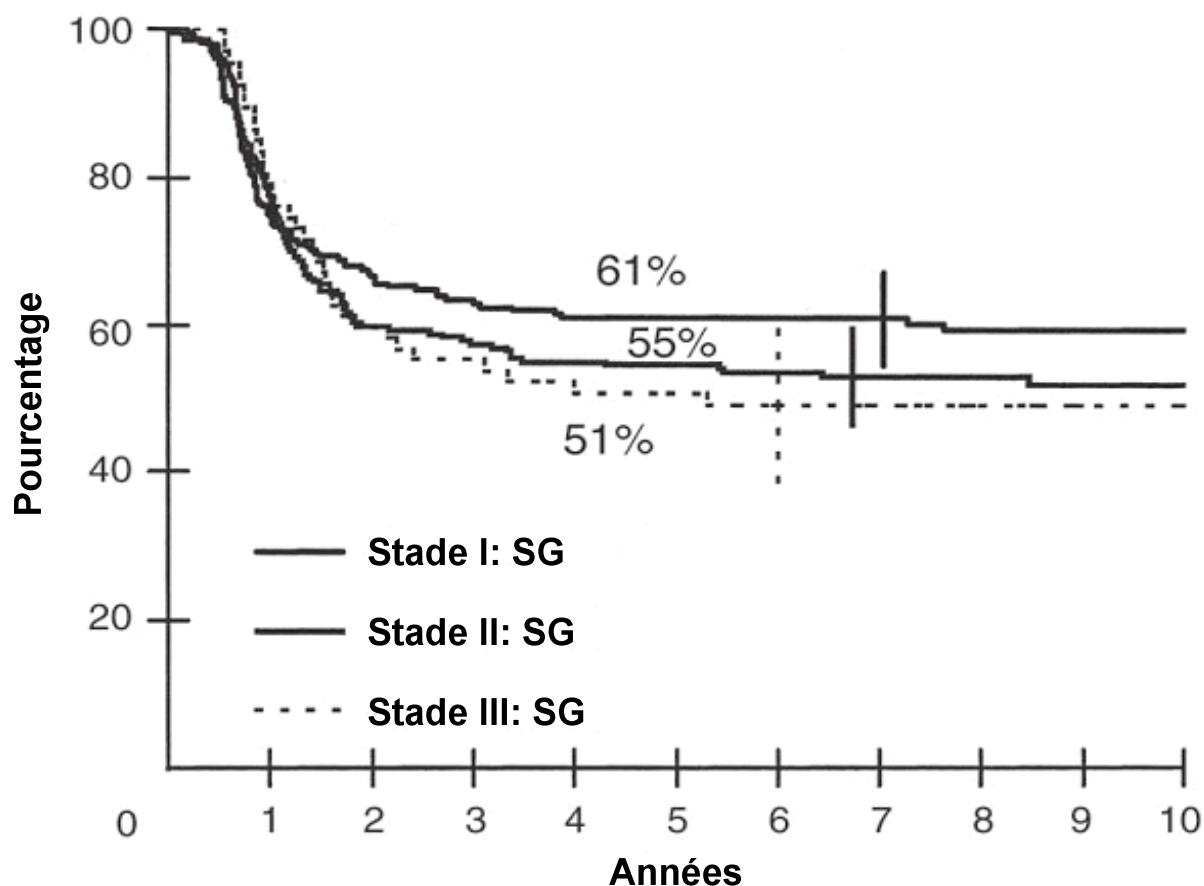


Tableau 4: Survie sans rechute suivant le stade clinique (64)

b/ Suivant le type histologique

La survie sans rechute est encore plus caractéristique lorsque l'on prend en compte le type histologique. En effet, elle est de 63% en cas de tumeur de type embryonnaire et seulement de 27% en cas de type alvéolaire (Tableau 5).

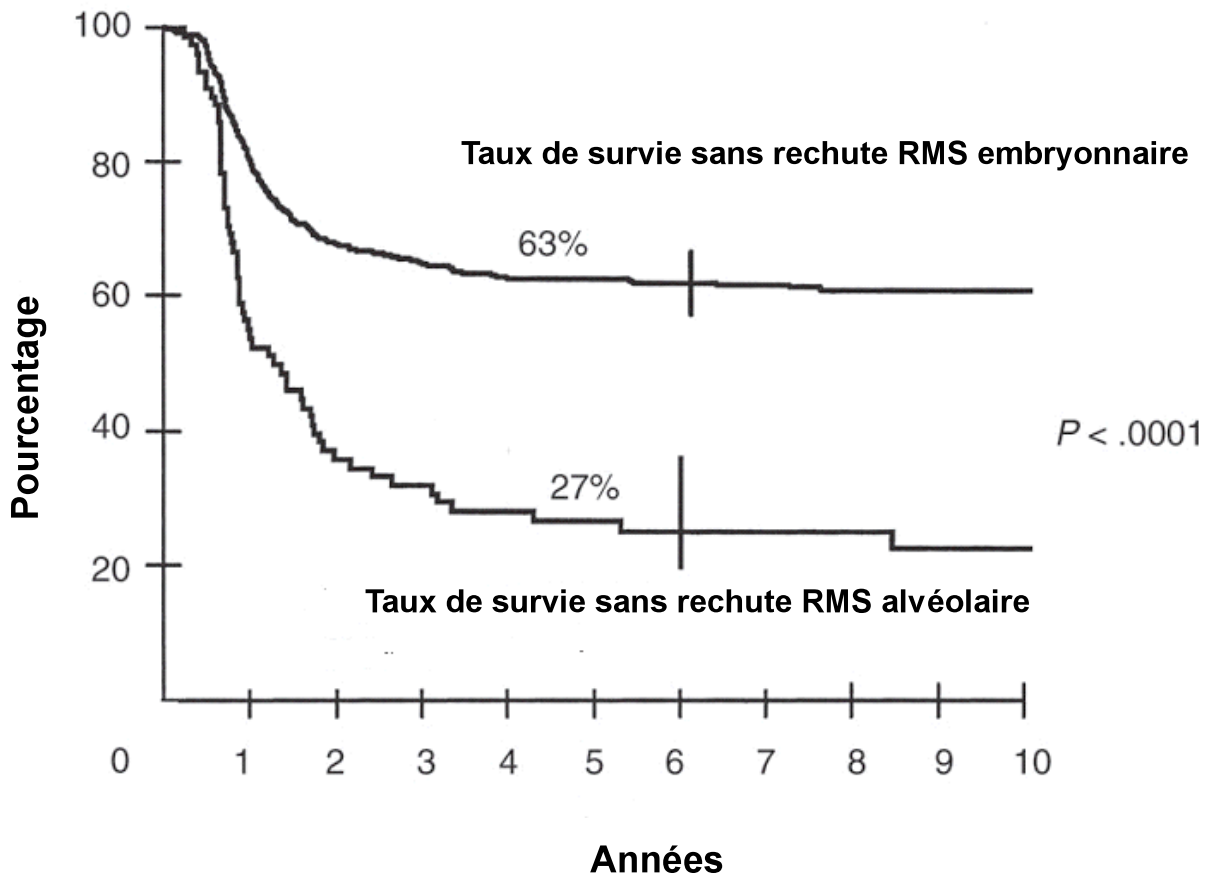


Tableau 5: Survie sans rechute suivant le type histologique (64)

Il faut noter à ce propos l'importance d'obtenir un diagnostic fiable. En effet, il a été montré sur 500 cas de sarcomes diagnostiqués par des pathologistes qu'il existait dans un pourcentage non négligeable de cas de désaccords sur le diagnostic lorsque les lames étaient revues par un groupe spécifiques pour confirmation (6). C'est dire l'importance de faire confirmer le diagnostic anatomopathologique dans le cas précis des rhabdomyosarcomes par le "groupe sarcome français".

4/ Conclusions actuelles

L'ensemble des publications ciblant l'évaluation du devenir des patients souffrant de rhabdomyosarcome confirme les différents éléments pronostiques individualisés ci-dessus. Outre le stade clinique et pathologique, commun à la grande majorité des cancers traitables, il faut surtout insister sur la nature histologique de la tumeur et différencier le type embryonnaire du type alvéolaire chez l'enfant (71, 73, 74). Il est possible d'envisager que ces variables pronostiques conduiront dans le futur à adapter les protocoles thérapeutiques en fonction de la nature histologique de chaque processus tumoral, une fois précisés leur chimio- et radio-sensibilité, outre leur vitesse évolutive, sans ignorer d'autres variables possibles comme l'origine ethnique. C'est dans cet esprit que Baker K.S et al ont démontré une égalité du bénéfice thérapeutique quelle qu'ait été l'origine ethnique des enfants inclus soit 336 Afro-Américains, et 286 enfants d'autres minorités ethniques (75).

C/ Effets secondaires retardés des thérapeutiques

Les effets secondaires retardés des traitements des rhabdomyosarcomes paratesticulaires comprennent une variété de séquelles possibles survenant au décours des gestes et actes thérapeutiques utilisées fonction de l'ensemble des caractéristiques de la tumeur en cause (76). Il peut donc s'agir soit de répercussion secondaire à la chirurgie, à la chimiothérapie ou éventuellement à la radiothérapie. Dans la mesure où les patients souffrant de certains types de rhabdomyosarcomes peuvent bénéficier d'une longue survie, il n'est pas négligeable de bien préciser ces risques de complications à long terme sachant qu'ils peuvent retentir de façon plus ou moins importante sur le futur de la qualité de vie de ces patients le plus souvent très jeunes.

1/ Effets retardés de la chirurgie

Ils vont dépendre du type de chirurgie pratiquée. Ils incluent globalement la survenue possible d'une hydrocèle, d'un lymphoedème du membre inférieur,

d'un trouble de l'éjaculation, voire d'une obstruction intestinale. Il est certain que la radiothérapie au niveau des régions impliquées peut également représenter un facteur contribuant ou majorant ces effets adverses.

a/ Occlusion intestinale

En ce qui concerne le risque d'occlusion intestinale, il ne peut survenir que dans la mesure où une laparotomie a été pratiquée. Dans l'étude de Heyn et al, sur les 66 patients qui ont bénéficié d'une laparotomie pour résection tumorale ou dissection ganglionnaire rétropéritonéale, 9 (11.8%) ont souffert d'une occlusion intestinale qui a nécessité une intervention chirurgicale (76).

b/ Hydrocèle

Dans la même étude (76), 5 patients ont développé une hydrocèle dont 4 ont dû être traitées chirurgicalement. Parmi celles-ci, il faut signaler que si l'une est apparue 6 mois après le diagnostic initial, les 4 autres sont apparues tardivement à 7, 8, 13 et 14 ans après le diagnostic initial. Tous ces patients avaient eu une dissection ganglionnaire rétropéritonéale, 3 une intervention au niveau du scrotum homolatéral, 3 une chirurgie inguinale dont l'un du côté sain et 2 une transplantation du testicule sain au niveau de la cuisse pendant la radiothérapie et replacé dans le scrotum ensuite. Toutes ces hydrocèles se situaient du côté sain et étaient présumées se développer du fait d'une obstruction veineuse et/ou du drainage lymphatique par le tissu fibreux cicatriciel.

c/ Éjaculation antérograde

Six patients dans la même étude (76) présentaient une éjaculation antérograde, 2 avaient une éjaculation de très petite quantité de sperme, voire pas d'éjaculat. L'ensemble de ces patients avait bénéficié d'une radiothérapie au niveau des ganglions para aortiques. Deux d'entre eux souffraient de troubles de l'érection.

Au cours de la dissection des ganglions rétropéritonéaux, les dommages des nerfs sympathiques au niveau D12-L3 ou S2-S4 peuvent entraîner des troubles de l'éjaculation. Outre la décision d'éviter, sauf nécessité, tout acte chirurgical systématique au niveau abdominal, il semble que ces troubles de l'éjaculation puissent être guéris avec un traitement par des produits sympathomimétiques comme l'Imipramine (77). Il faut signaler encore la possibilité de récupération spontanée (78).

2/ Effets retardés de la radiothérapie

Il est difficile d'individualiser les effets secondaires spécifiques de la radiothérapie par rapport aux traitements associés. Par exemple, on pourrait envisager que la survenue d'une occlusion intestinale puisse être secondaire à la radiothérapie ayant induit une fibrose conduisant à la formation d'adhérences. Cependant, plus de la moitié des patients ayant souffert d'occlusion n'avaient pas eu de radiothérapie. Une possible insuffisance gonadique a été décrite dans deux cas d'irradiation du testicule restant, qui ont pu être traités par testostérone.

Parmi les autres complications potentielles liées à la radiothérapie de l'abdomen et/ou du pelvis, il faut citer les risques de diarrhée chronique, de sténose uréthrale associée à une urétrite. Il a encore été décrit des cas d'un ou plusieurs épisodes de néphrite hémorragique lorsque la radiothérapie a été associée au cyclophosphamide.

Des cas d'atrophie intestinale ou osseuse ont enfin été signalés après radiothérapie au niveau des tissus ou des os lésés par l'irradiation (79).

3/ Effets retardés de la chimiothérapie

Les effets secondaires retardés de la chimiothérapie sont surtout le fait de la Doxorubicine ou du Cyclophosphamide. La complication la plus fréquente semble être la cystite hémorragique après Cyclophosphamide.

Il a été encore décrit à l'occasion d'une observation, un patient qui avait bénéficié d'un traitement ayant associé une irradiation thoracique et Doxorubicine, des atteintes cardiaques, au cours de l'évolution sur 4 ans, sous forme d'une insuffisance aortique, d'un infarctus myocardique antérieur, d'un flutter et d'une insuffisance ventriculaire gauche légère.

4/ Effets adverses retardés sur les gonades

a/ Taille du testicule restant

La taille du testicule restant ne semble pas affectée par les différents traitements mis en œuvre y compris la transplantation initiale avant radiothérapie au niveau de la cuisse ou de l'abdomen. Il a été décrit cependant une atrophie testiculaire dans de rares cas chez des sujets ayant reçu du Cyclophosphamide. Cependant plusieurs publications ont mis en avant la perte de croissance testiculaire après agents alkylants et surtout le rapport entre fertilité et taille testiculaire (80 et 81).

b/ Fertilité

Il existe plusieurs manières de rechercher un trouble de la fertilité. D'une part il est facile de vérifier l'existence de troubles de l'éjaculation pouvant retentir sur la fertilité. D'autre part, il est simple d'envisager un spermogramme pour évaluer la possibilité d'un hypo ou azoospermie. Enfin, un bilan hormonal gonadique avec étude des taux de testostérone peut orienter le diagnostic.

L'étude des retentissements gonadiques a une importance d'autant plus essentielle que les sujets sont jeunes. En effet les séquelles sur la fonction et le

développement sexuel peuvent avoir un retentissement psycho-social extrêmement important ainsi qu'un retentissement non négligeable sur la qualité de vie (82 et 83).

5/ Survenue d'un deuxième cancer

Bien que très rare, le risque de survenue d'un deuxième cancer dans l'évolution au long cours reste une possibilité à ne pas ignorer. Sur les 86 patients guéris d'un rhabdomyosarcome paratesticulaire dans le suivi de Heyn et al , un patient développait un fibrosarcome dans la région para aortique irradiée, 14 ans plus tard (76). La recherche de cancers familiaux est aussi importante. En effet dans cette même étude, un patient avait un cousin qui était décédé d'un rhabdomyosarcome paratesticulaire à l'âge de 7 ans et 2 autres avaient eu des mères décédées de neurofibromatose. Ces évolutions rapportées posent le problème de la pathogénie de la maladie et plus particulièrement du caractère génétique de l'atteinte.

Au total, le nombre de complications retardées possibles au décours du traitement des rhabdomyosarcomes paratesticulaires, comme on vient de le voir, méritent certes d'être présent à l'esprit en permanence dans le suivi de ces malades. Cependant, il est bon de rappeler que dans la grande majorité des cas, la guérison est tout à fait satisfaisante et sans séquelles avec des taux de guérison importants considérés dès le milieu des années 1990 comme supérieurs à 80% quelque soit le stade et le type de tumeur (23 et 84).

VI/ PATHOGÉNIE

A/ Circonstances favorisantes

Si on est en droit de supposer que les rhabdomyosarcomes surviennent en conséquence d'un trouble de régulation de la multiplication et de la différenciation des cellules progénitrices musculaire squelettiques (85), la pathogénie proprement dite de la

maladie est mal connue. Plus particulièrement les circonstances environnementales, alimentation, pollution, ondes électromagnétiques, susceptibles d'entraîner la formation d'un clone cellulaire malin restent totalement ignorées si tant est qu'elles aient un rôle réel.

B/ Anomalies et altérations génétiques

1/ Rôle de proto-oncogènes

Certains travaux ont mis en évidence le rôle possible du proto-oncogène MET. Le proto oncogène MET code pour une protéine membranaire à activité tyrosine-kinase dont le ligand est le HGF ("*Hepatocyte Growth Factor*") et le SF ("*Scatter Factor*"). HGF-SF est un puissant mitogène pour les cellules épithéliales, il favorise la motilité cellulaire comme l'invasion tumorale. Ainsi, Chen et al (86) ont montré une surexpression de MET sur une série de 36 échantillons de rhabdomyosarcomes, plus particulièrement en cas de type alvéolaire. L'expression de MET était significativement plus élevée chez les patients qui allaient décéder et ceux au stade IV.

2/ Place des gènes suppresseurs de tumeurs

La protéine p53 est fréquemment impliquée dans de nombreux processus malins. Son activité peut être également altérée dans le rhabdomyosarcome. Cette altération peut provenir d'une translocation faisant intervenir deux gènes: le gène PAX, proto-oncogène présent dans de nombreux cancers humains et le gène FKHR ("*Forkhead homolog 1*"). Cette translocation crée une protéine chimérique d'activité transcriptionnelle aberrante (87). Cette fusion PAX3/FKHR qui entraîne une translocation t(2:13)(q35;q14) et t(1:13)(p36;q14) caractérise les rhabdomyosarcomes alvéolaires de mauvais pronostic (88).

Également, la surexpression de la protéine MDM2 retrouvée dans 6 lignées cellulaires de rhabdomyosarcomes (89) représente un mécanisme alternatif qui conduit à l'inactivation de la protéine p53 sans mutation du gène.

D'autres gènes à empreinte parentale localisés sur le chromosome 11p15, tels H19 ou IGF2 pourraient intervenir dans la genèse des rhabdomyosarcomes plus souvent dans le type épithélial mais aussi alvéolaire (90 et 91).

3/ Anomalies génétiques suivant les types histologiques

a/ Rhabdomyosarcome épithélial

De très nombreuses translocations ont été décrites dans ce type de tumeurs. Il s'agit cependant, le plus souvent d'anomalies génétiques retrouvées à propos d'une seule observation. Néanmoins, le caractère isolé n'en exclut pas pour autant l'intérêt, et peut s'expliquer d'une part par la rareté de la maladie et d'autre part aussi par le faible nombre de cas étudiable du point de vue génétique.

Quoiqu'il en soit, un grand nombre de translocations présents dans les rhabdomyosarcomes épithéliaux ont été décrits impliquant le plus souvent le chromosome 2 et le chromosome 13, incluant entre autres $t(2;11)(q37;q13)$, $t(2;8)(q37;q13)$, $der(2)t(2;7)(q36-q37;q3?)$ et $t(2;20)(q35;p12)$ (92, 93). Pour éviter une longue énumération, nous ne citerons que les translocations de découverte récente.

Kapels KM et al ont publié en 2007 chez un jeune garçon de 22 mois souffrant d'un rhabdomyosarcome des voies urinaires et prostatique une translocation $der(16)t(1;16)$ par ailleurs retrouvée dans certaines autres tumeurs comme le sarcome d'Ewing ou les liposarcomes (94).

Pressey JG et al ont décrit aussi chez un nourrisson de 8 mois une nouvelle translocation sur le chromosome 2 de type $t(2;6)(p23;p21.1)$. Cette altération au niveau du locus en position 23 sur le bras court du chromosome 2 correspond à la surexpression du gène ALK ("*Anaplastic Lymphoma Kinase*") fréquente dans d'autres pathologies comme certains lymphomes ou des tumeurs inflammatoires myofibroblastiques (95)

Enfin, tout à fait récemment en 2009, Meloni-Ehrig A. et al ont reconnu, chez un nourrisson de 2 semaines chez lequel avait été découverte une tumeur périnéale affectant le rectum et la région intestinale adjacente diagnostiquée comme un rhabdomyosarcome embryonnaire, une translocation (2;8)(q35;q13) (96).

b/ Rhabdomyosarcome alvéolaire

Les rhabdomyosarcomes alvéolaires sont caractérisés par 2 translocations spécifiques $t(2;13)(q35;q14)$ et $t(1;13)(p36;q14)$, connues pour former respectivement les gènes hybrides PAX3/FKHR (ou FOXO1) et PAX7/FKHR.

La distinction entre ces 2 types de translocations présente par ailleurs une grande importance diagnostique et pronostique. En effet, Sorensen PHB et al ont montré à partir de l'étude des translocations présentes chez 17 enfants souffrant de rhabdomyosarcomes de types divers que ces translocations n'étaient retrouvées que dans le type alvéolaire (97). De plus ils montraient (tableau 6) une différence frappante des résultats sur la survie entre les groupes PAX7-FKHR et PAX3-FKHR. Notamment en cas d'atteinte métastatique, les patients PAX3-FKHR (n=13) avaient une survie considérablement plus courte que les patients PAX7-FKHR (n=6) (97). Ils concluaient, non sans raison, que l'expression de PAX3-FKHR et PAX7-FKHR identifie respectivement un sous-groupe à risque élevé d'échec thérapeutique et un sous groupe d'évolution favorable, parmi les patients avec rhabdomyosarcome alvéolaire métastatique.

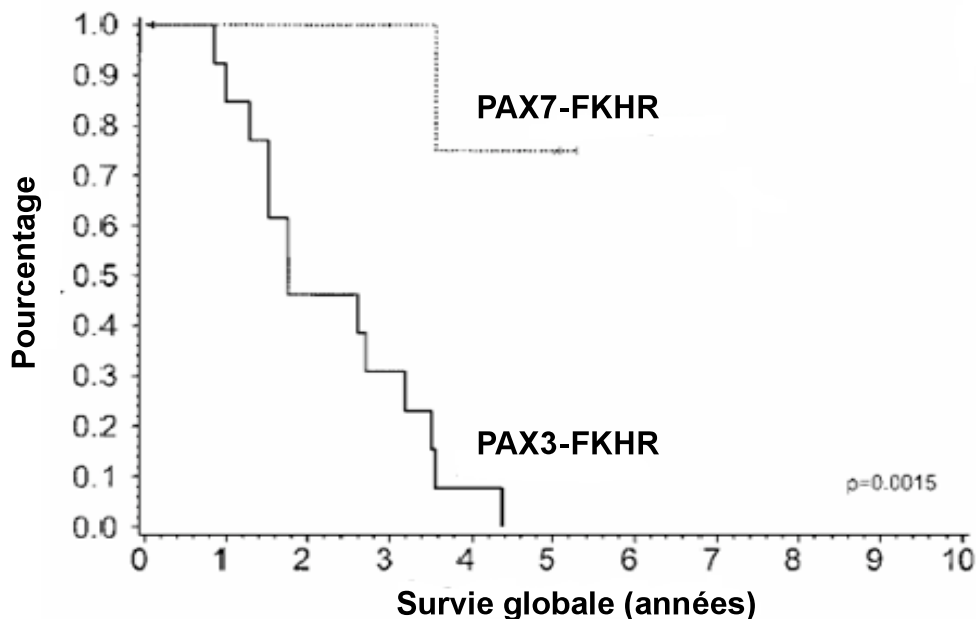


Tableau 6: Survie globale des rhabdomyosarcomes de type alvéolaires avec métastases en fonction du type de translocation retrouvée (97)

4/ Facteurs familiaux

Devant toute apparition d'un rhabdomyosarcome, il est conseillé d'éliminer une maladie génétique familiale éventuelle et plus particulièrement: le syndrome de Li-Fraumeni, une neurofibromatose (98) ou encore les naevomatoses basocellulaires.

a/ Syndrome de Li-Fraumeni

Depuis 1969 il a été montré que le rhabdomyosarcome peut s'inscrire dans un syndrome familial de susceptibilité aux cancers, dénommé depuis, du nom des 2 auteurs ayant décrit le premier cas clinique (99). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Une mutation germinale du gène p53 est retrouvée dans 50% des familles atteintes (100). Elle survient chez 1/30 000 personnes. Cette mutation de p53 prédispose au développement de multiples tumeurs: sarcomes musculaires, osseux, des tissus mous, tumeurs cérébrales, mélanomes, cancer du sein, du poumon, de la prostate, du

pancréas, etc... Le risque de développer un cancer pour un sujet porteur d'une mutation délétère du gène TP53 est de 15% à 15 ans, de 80% pour les femmes à 50 ans et de 40% pour les hommes au même âge; la différence significative entre les sexes étant presque totalement expliquée par le cancer du sein. Le risque d'un deuxième cancer, notamment radio-induit, est important. Il faut spécialement y penser dans les cas de patients ayant souffert d'un rhabdomyosarcome dans la petite enfance qui ont des antécédents familiaux d'autres cancers en particulier cancer du sein en pré ménopause (101). Les critères pour déterminer la probabilité de développer un syndrome de Li-Fraumeni associent l'existence d'antécédents familiaux de sarcome avant l'âge de 45 ans, un lien de parenté de 1^{er} degré avec un membre de la fratrie ayant eu n'importe quel type de tumeur ou un lien de parenté de 1^{er} ou second degré avec une personne ayant présenté un cancer avant l'âge de 45 ans ou un sarcome à n'importe quel âge (102).

En pédiatrie, 7.1% des tumeurs des tissus mous et des ostéosarcomes surviennent au sein de familles répondant à ces critères du syndrome de Li-Fraumeni (103).

b/ Neurofibromatose

La neurofibromatose est également une maladie génétique autosomique dominante. Il est distingué 2 types de neurofibromatose: le type 1 ou maladie de Recklinghausen et le type 2 de la maladie. Dans le type 1, le gène NF1 semble le plus souvent en cause, environ la moitié des personnes atteintes ayant une mutation *de novo* du gène. Dans le type 2, le gène NF2 est le seul gène connu responsable de la maladie. Schématiquement il existe plusieurs éléments évoquant le diagnostic de neurofibromatose de type 1: des taches "café au lait", des neurofibromes, des lentigines simulant des taches de rousseur, des nodules de Lisch au niveau de l'iris et des déformations osseuses. On retrouve

dans le type 2, une atteinte neurologique (schwannome, méningiome, astrocytome), des atteintes oculaires (cataracte ou hamartome de la rétine) et des atteintes cutanées.

c/ Syndrome de Gorlin-Goltz

Il s'agit d'une naevomatose basocellulaire dont la transmission est également héréditaire sur un mode autosomique dominant à pénétrance complète et expressivité variable. Cette pathologie qui apparaît chez l'enfant et s'intensifie à la puberté est caractérisée par l'apparition de lésions cutanées proches des adénomes sébacés à variété blanche. Ce syndrome se caractérise également par son évolution vers l'épithélioma basocellulaire. Cette dermatose est particulièrement fréquente chez les sujets après 40 ans, à peau blanche.

La maladie est due à des mutations du gène suppresseur de tumeur PTCH ("*Patched (Drosophila) homolog*") situé sur le bras long du chromosome 9 en position 9q22.3. Il a été montré que l'une d'entre elles était associée au développement des rhabdomyosarcomes embryonnaires (104). Dans des modèles animaux, des mutations du gène PTCH entraînent des taux élevés d'IGF-II, promoteur de croissance tumorale, ces animaux développant alors des rhabdomyosarcomes (105).

VII/ Rhabdomyosarcomes paratesticulaires suivant

l'âge

Si cette pathologie est prédominante chez l'enfant, et sa survenue, en prenant comme seuil l'âge de 19 ans, extrêmement rare chez l'adulte, il n'en demeure pas moins que son apparition quel que soit l'âge est toujours possible. Cependant, cette distinction est importante dans la mesure où les caractéristiques et aspects que prennent les rhabdomyosarcomes paratesticulaires chez l'adulte et à plus forte raison chez les sujets âgés

sont très différents de ceux de l'enfant. Due à la rareté de l'atteinte chez les personnes âgées, jusque là les informations concernant les particularités cliniques et biologiques étaient limitées du fait de publications ne portant que sur un faible nombre de malades. Pour différencier de façon claire les rhabdomyosarcomes paratesticulaires suivant l'âge nous allons rappeler et résumer l'ensemble des éléments qui caractérisent le groupe enfant allant de la naissance à 19 ans et le comparer au groupe adulte.

A/ Rhabdomyosarcomes paratesticulaires chez l'enfant

L'incidence des rhabdomyosarcomes chez l'enfant est, on l'a vu, non négligeable. En effet, malgré la faible fréquence de survenue de ces tumeurs, elle rend compte de 50% des tumeurs des tissus mous avant 20 ans, la localisation paratesticulaire proprement dite se situant autour de 7%. C'est pourquoi les publications générales sur la maladie prennent le plus souvent en compte, et décrivent les particularités de l'ensemble des rhabdomyosarcomes tous sites confondus, la localisation paratesticulaire ne se distinguant pas en tant que tel, schématiquement, sur l'ensemble des caractéristiques diagnostiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives.

Du point de vue histologique, le sous-groupe le plus fréquent est de type embryonnaire. Le sous groupe alvéolaire vient en second, les autres types histologiques étant plus rares voire exceptionnels sauf le type indifférencié dépassant en général les 10%.

Les facteurs pronostiques sont bien connus chez l'enfant. Outre l'âge lui-même, ils incluent :

➤ Le type embryonnaire : il a un meilleur pronostic avec un taux estimé de survie à 5 ans de 69% alors que pour les formes alvéolaire et pléomorphe, il n'est que de 47%

➤ La localisation paratesticulaire fait partie des sites de bon pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 74% alors qu'elle est de 53% en cas de sites primitifs défavorables

➤ Le caractère localisé de la tumeur a enfin un bon pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 82% versus 68% en cas d'envahissement régional

B/ Rhabdomyosarcomes paratesticulaires chez l'adulte

Du point de vue épidémiologique les rhabdomyosarcomes sont de plus en plus rares avec le vieillissement. L'étude récente de Sultan I et al, publiée en avril 2009, et portant sur 2 600 patients dont les âges vont de la naissance à 96 ans, tous sites confondus, confirme cette notion et montre que le nombre de cas diminue d'autant que l'on avance en âge (Tableau 7).

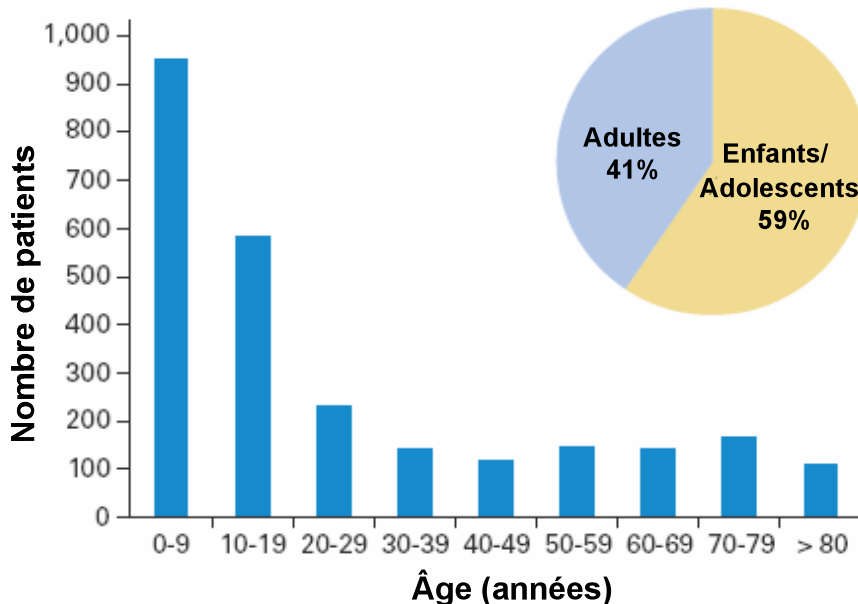


Tableau 7: Fréquence des rhabdomyosarcomes suivant l'âge (106)

La distribution des différents types histologiques diffère également suivant l'âge. Chez l'adulte, les rhabdomyosarcomes sont rarement embryonnaires ou alvéolaires mais pléomorphes et surtout indifférenciés. (Tableau 8). Il faut remarquer que les sous-groupes histologiques prédominant chez l'adulte, indifférencié (43%) et pléomorphe (19%) sont considérés comme a priori de mauvais pronostic. Néanmoins, le groupe indifférencié, le plus commun des sous-groupes histologiques chez les adultes, en milieu de vie ou âgés voire très âgés, pourrait aussi refléter l'expérience limitée dans l'utilisation du système de classification des rhabdomyosarcomes par les anatomopathologistes travaillant uniquement dans des centres d'oncologie d'adultes (107). Cette dernière hypothèse est d'autant plus probable qu'avec l'apparition des nouveaux outils diagnostiques comme l'immunohistochimie et l'analyse moléculaire qui permettent une meilleure caractérisation des rhabdomyosarcomes, ces sous-groupes sont de moins en moins fréquemment retenus.

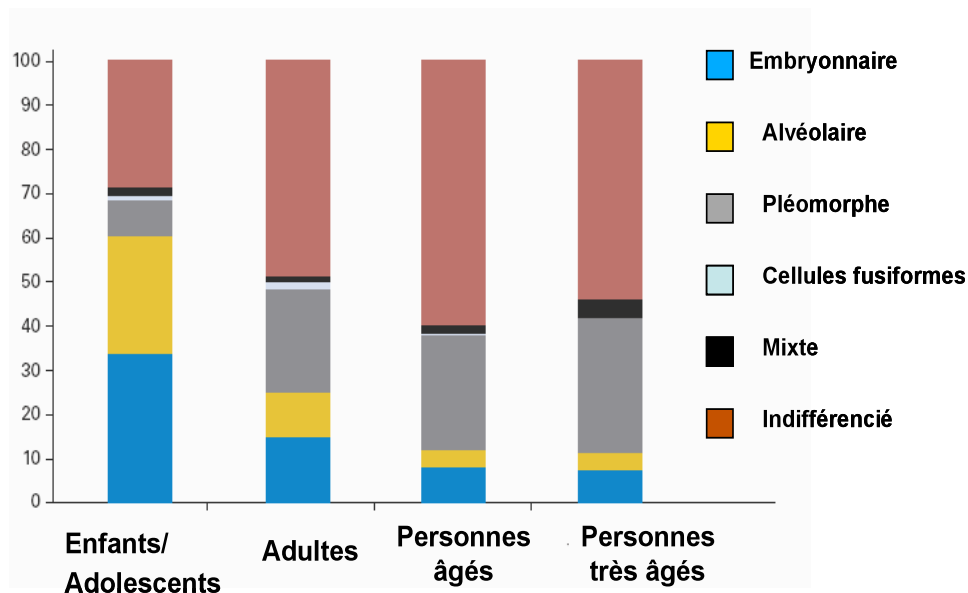


Tableau 8: Répartition des sous groupes histologiques suivant l'âge (106)

La survie à 5 ans est largement plus mauvaise chez les adultes par rapport aux enfants. Elle est estimée, dans l'étude de Sultan et al, à $36\% \pm 2.5\%$ chez les adultes jeunes, à $29\% \pm 3.0\%$ chez les adultes d'âge moyen, à $17\% \pm 2.3\%$ chez les personnes âgées et $11\% \pm 5.0\%$ pour la population gériatrique (tableau 9) (106).

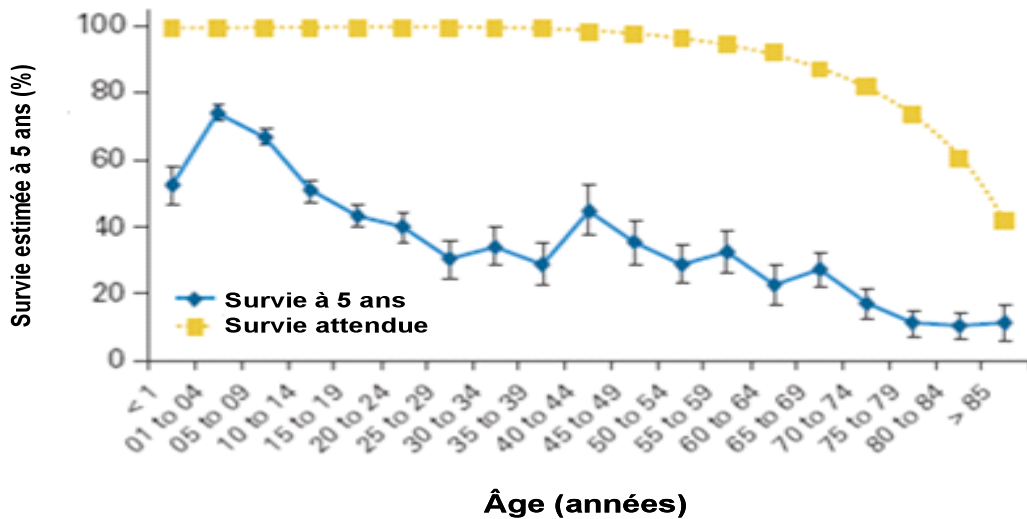


Tableau 9: Espérance de vie comparée suivant l'âge

Sur un suivi moyen post thérapeutique de 2 ans (moyenne de 6.1 ans pour les patients survivants entre 0 et 32.7 ans), 63% des patients pédiatriques était encore en vie, alors que l'on comptait encore seulement 27% d'adultes. À 5, 10 et 15 ans, la survie estimée pour les enfants était respectivement de $61\% \pm 1.4\%$, $58\% \pm 1.4\%$ et $57\% \pm 1.4\%$, alors que pour les adultes, la survie correspondante était de $27\% \pm 1.4\%$, $21\% \pm 1.4\%$ et $18\% \pm 1.4\%$.

Autre différence suivant l'âge, le pronostic à même stade évolutif lors du bilan d'extension est significativement meilleur chez l'enfant que chez l'adulte. La différence est la plus frappante aux stades localisés où la survie à 5, 10 et 15 ans est respectivement chez les adultes de $47\% \pm 2.9\%$, $36\% \pm 3.0\%$ et $30\% \pm 3.0\%$ versus chez les enfants: $82\% \pm 2.0\%$, $80\% \pm 2.1\%$ et $79\% \pm 2.2\%$ (Tableau 10).

Enfin, une des raisons qui explique le pronostic péjoratif chez les sujets adultes est probablement le stade évolutif au moment du diagnostic. Dans l'étude rétrospective effectuée par Kattan J et al reprenant 16 ans d'expérience à l'Institut Gustave-Roussy, il est montré chez 13 patients de plus de 16 ans que 5 patients présentaient déjà une maladie métastatique avec envahissement de la moelle osseuse, stade IV (classification IRS) au moment de la découverte de la maladie. Seuls 6 patients sur 13 étaient classés au stade IA (108).

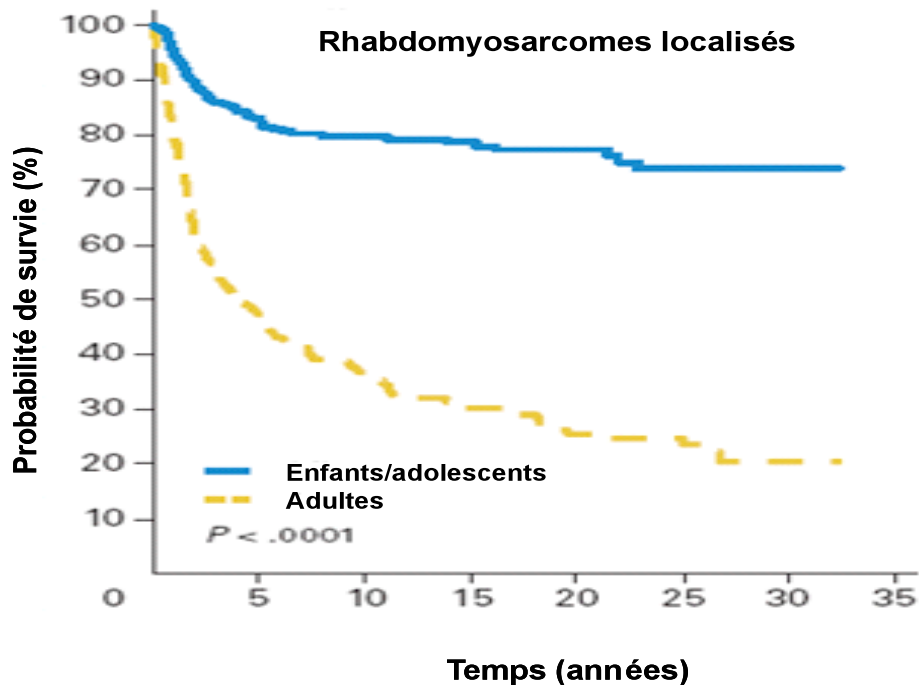


Tableau 10: Survie avec le temps des rhabdomyosarcomes localisés suivant l'âge

Au total, à tout point de vue, les rhabdomyosarcomes de l'adulte, bien que moins fréquents, diffèrent notablement de ceux de l'enfant, et globalement sont toujours de plus mauvais pronostic.

COMMENTAIRES

I/ Analyse de la littérature

Les travaux publiés dans la littérature internationale ciblant spécifiquement les "rhabdomyosarcomes paratesticulaires" sont relativement peu nombreux. La recherche dans Pub Med n'en retrouve que 215, sachant qu'une grande partie de ces publications ne font que citer la maladie et que le reste des publications, le plus souvent, ne prend en compte que quelques cas observés, voire un seul cas sous le titre classique "À propos d'un cas". Ce résultat est d'autant plus restreint que la recherche dans le même site à partir du terme "rhabdomyosarcome" retrouve 9 958 publications. De façon générale, la prise en compte spécifique de la localisation "paratesticulaire" n'a pas fait l'objet de grandes études de population. Ce constat est compréhensible et s'explique facilement par le fait que l'atteinte est finalement très inhabituelle. Ainsi, une des rares études, celle de Kattan J et al déjà citée qui a dépassé le cadre de la dizaine de cas observé, n'a pu obtenir ce nombre qu'en colligeant leurs observations sur une période de 16 ans (108).

On retrouve cependant quelques publications qui incluent un certain nombre de malades. Elles ont pour intérêt de poser des problèmes, cliniques ou diagnostiques ou encore thérapeutiques particuliers peu ou pas explicités dans les études générales plus larges. Citons le travail de Tsao AK et al de la Mayo Clinic . Ces auteurs ont réussi à analyser rétrospectivement 29 patients adultes sur une période allant de 1954 à 2006 (109). Il faut retenir de cette étude le risque de méconnaître le diagnostic puisque la majorité des patients étaient initialement considérée comme présentant un liposarcome (45%). Également, l'étude de Soosay et al sur 36 tumeurs des tissus mous situées au niveau paratesticulaire, colligées de 1958 à 1967, montre que 13 diagnostics faits jusqu'en 1967 avaient été modifiés , en partie, après la mise en place et la pratique de tests immunohistochimiques (110).

Dans le même ordre d'idée, certaines publications évoquent différentes étiologies susceptibles de faire errer le diagnostic. Il est ainsi rapporté un cas chez un sujet

jeune où le rhabdomyosarcome paratesticulaire a été confondu avec une tumeur triton ou ectomésenchymome malin (111). Il s'agit en fait d'une tumeur exprimant une double différenciation, musculaire et neuronale, associant des neuroblastes et/ou des cellules ganglionnaires d'une part et d'autre part une composante mésenchymateuse, le plus souvent rhabdomyosarcomateuse (112). La confusion est possible avec d'autres processus tumoraux à composante neuronale. Diamond et al ont publié ainsi un cas déjà cité de confusion histologique avec une tumeur neuro-ectodermique mélanique (45). Inversement, certaines tumeurs bénignes peuvent simuler un rhabdomyosarcome paratesticulaire comme le montrent Ruiz et al retrouvant après exérèse un xanthogranulome juvénile à l'examen anatomopathologique (113).

Les rhabdomyosarcomes paratesticulaires peuvent également avoir une composante mixte. On l'a vu avec la publication d'Edwards et al, à la limite du diagnostic différentiel (111). Il a été décrit aussi des sarcomes paratesticulaires indiscutablement mixtes associant un rhabdomyosarcome et un liposarcome (114).

Quelques articles s'intéressent aux divers problèmes thérapeutiques et aux résultats à long terme. Plus particulièrement, en ce qui concerne l'attitude chirurgicale, Dall'Igna P. et al plaident pour une re-excision transcrotale avec hémiscrotectomie en comparant le devenir de 32 patients ayant bénéficié pour 24 d'entre eux de re-excision transcrotale et pour 8 n'ayant pas eu cette technique chirurgicale (115). Le problème de préservation du testicule sain également évoqué a fait aussi l'objet de publications isolées. Notamment Grüşchow K et al confirment l'intérêt de transférer chirurgicalement le testicule sain au niveau de l'aîne, hors du champ d'irradiation avant toute radiothérapie (116).

Au total, sans être exhaustif, la multiplicité de certaines situations particulières évoquées ci-dessus à partir de publications reflète la difficulté en pratique clinique d'évoquer un tel diagnostic. Cette situation est due non seulement à la rareté mais

aussi au nombre de variables confondantes potentielles pouvant faire errer le diagnostic et retarder un traitement spécifique qui peut avoir pour conséquence des situations à tout point de vue dramatiques.

II/ Commentaires sur l'observation

Notre observation mérite d'être discutée à la lumière des différents éléments énumérés en ce qui concerne les rhabdomyosarcomes paratesticulaires.

Du point de vue épidémiologique, notre patient âgé de 15 ans au moment du diagnostic, donc en période d'adolescence, se situe dans le deuxième pic classique d'incidence reconnu par tous les auteurs. De même cliniquement, les circonstances de découverte sont celles le plus communément décrites, à savoir la découverte fortuite d'une masse intra scrotale indolore.

Il faut tout de même rappeler que ce jeune patient a été opéré d'une hydrocèle en 1999 soit environ 9 ans avant le diagnostic de rhabdomyosarcome paratesticulaire. Ces derniers peuvent, comme on l'a vu plus haut, se présenter sous la forme d'une hydrocèle. A priori, dans le cas de notre jeune patient, il est tout à fait invraisemblable que les 2 pathologies puissent être en rapport avec un intervalle de temps aussi long entre les 2 découvertes.

En ce qui concerne la possibilité de facteurs favorisants, on peut s'interroger sur le nombre de cancers familiaux dans son entourage, et poser le problème d'une pathologie héréditaire familiale sous-jacente parmi celles citées plus haut comme facteur de risque. A priori, d'une part le faible nombre de cancers chez les proches, d'autre part les types de cancers dont ils ont souffert ne sont pas en faveur d'une pathologie de type Li-Fraumeni ou neurofibromatose.

Reste l'interrogation posée par l'utilisation fréquente par le patient d'un portable et son port quotidien dans ses poches. Nul ne peut ignorer actuellement, vue la médiatisation à l'extrême de ce problème, la suspicion engendrée par les radiations électromagnétiques et les

risques qu'elles feraient courir à la population, plus particulièrement la population jeune. Sans entrer dans la polémique, ce questionnement ne peut donc pas être passé sous silence. Il faut d'abord rappeler qu'en matière de portable, les cancers qui seraient susceptibles d'être augmentés sont ceux du cerveau et des glandes parotides. Et dans ce cas, les différentes études publiées depuis 1998 restent pour le moins réservées voire contradictoires entre les pour (117) et les contre (118). De toute façon nous sommes loin de la région paratesticulaire. On pourrait certes discuter le risque en cas de port dans une poche avant du pantalon. Même dans ce cas, l'absence, pour le moment, d'augmentation du nombre de rhabdomyosarcomes paratesticulaires par rapport au nombre connu avant la diffusion des portables est un argument fort contre ce risque potentiel, pour le moins discutable, de l'utilisation des portables. Tout au moins pour le moment.

Le bilan entrepris immédiatement a été complet en associant l'imagerie recommandée dans ces situations: échographie locorégionale, TDM et TEP-Scan. Tous les examens en imagerie se sont révélés normaux. Après avis de la RCP (Réunion de Concertation pluridisciplinaire) et en accord avec les recommandations actuelles, une exploration chirurgicale des ganglions rétropéritonéaux a été exclue et ce patient a été considéré comme ne présentant qu'une atteinte localisée. De ce fait on peut le classer du point de vue de la stadification SIOP au stade pT1 et dans la stadification IRS dans le groupe IA.

Le traitement entrepris, compte tenu des résultats du bilan ont conduit à entreprendre une chimiothérapie avec le protocole RMS 2005 en cours, avec une tolérance modérément satisfaisante.

Du point de vue du pronostic, ce patient diagnostiqué durant l'adolescence combine ainsi :

- une tumeur vraisemblablement localisée sans signe de diffusion

ganglionnaire ou a fortiori métastatique. D'autre part la taille tumorale est de 3.5cm donc inférieure à 5cm

Une localisation paratesticulaire considérée comme de bon pronostic par rapport à d'autres localisations comme l'orbite ou la région paraméningée

l'histologie de type embryonnaire considérée comme de meilleur pronostic par rapport au type alvéolaire

L'ensemble de ces éléments permet d'envisager, a priori, un bon pronostic ultérieur chez ce jeune patient.

CONCLUSION

La découverte d'une masse indolore de la région testiculaire gauche chez un adolescent de 15 ans a conduit à pratiquer un bilan complet et une intervention chirurgicale en 2 temps. La première intervention a permis de réséquer la masse aux fins d'analyse qui a conclu au diagnostic de rhabdomyosarcome paratesticulaire. La deuxième intervention a permis la résection tumorale complète confirmée par l'examen anatomopathologique. Dans le même temps le bilan à la recherche d'une diffusion locorégionale ou de métastases par échographie locorégionale, IRM, TEP-Scan, et myélogramme a authentifié le caractère localisé de la tumeur.

Sur la notion d'un rhabdomyosarcome de type embryonnaire, confirmé par le "groupe sarcome" et l'absence de diffusion tumorale plaçant sur patient dans le groupe 1 de la stadification IRS, une chimiothérapie complémentaire a été instituée de type IVA dans le cadre du protocole RMS 2005. Actuellement ce jeune patient a terminé ses 6 cycles de chimiothérapie avec récupération totale de l'état général et de sa qualité de vie.

Les rhabdomyosarcomes sont des tumeurs malignes présentant une différenciation musculaire striée. Ils se divisent en plusieurs sous groupes dont la forme embryonnaire à cellules fusiformes ou botryoïde surtout chez l'enfant, et la forme alvéolaires plutôt chez l'adolescent, pléomorphe chez l'adulte.

Les rhabdomyosarcomes paratesticulaires qui représentent 7% des rhabdomyosarcomes toutes localisations confondues, surviennent essentiellement au cours des deux premières décennies avec un âge moyen de 6 ans. Il est décrit 2 pics de fréquence l'un à 4 ans et l'autre à 16 ans.

Le bilan d'extension est dominé comme pour tous cancers par l'absence de diffusion tumorale, en premier lieu ganglionnaire locorégionale, et à plus forte raison de métastase. En addition de l'acte chirurgical, les examens complémentaires permettant la stadification sont dominés par l'échographie et la TDM locorégionale, le TEP-Scan. Au terme de ce bilan, il

sera possible de classer précisément la tumeur du patient pour lui proposer un traitement adapté et individualiser. Au terme du bilan, la classification de la SIOP et/ou de l'IRS définit 4 groupes selon l'importance de la diffusion tumorale locale, et locorégionale voire métastatique après la chirurgie, et permet donc d'envisager un pronostic.

Dans tous les cas, le traitement associe chirurgie à visée d'éradication tumorale complète et chimiothérapie au décours. La radiothérapie qui n'est plus systématique se discutera dans le cas d'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal et / ou de métastases. Il est important de ne pas ignorer les risques d'effets secondaires à long terme dominés par le retentissement sur la fonction génitale.

La pathogénie et les circonstances favorisantes sont mal connues. Cependant de nombreux travaux ont montré l'existence de translocations de gènes de plusieurs chromosomes impliqués dans la régulation, le contrôle et la différenciation cellulaire, en particulier le gène de p53.

Globalement la survie est excellente en cas de tumeur de groupe I et du type embryonnaire donc essentiellement chez l'enfant. Le devenir chez l'adulte et le sujet âgé est nettement plus sombre. Schématiquement, le pronostic s'avère d'autant plus mauvais que l'on avance en âge.

Outre l'âge du patient et le stade tumoral, l'évaluation pronostique doit prendre ainsi en compte le type histologique sachant que les types alvéolaire ou pléomorphe sont de moins bon pronostic que le type embryonnaire.

Pour conclure, de par sa survenue plus fréquente au tout jeune âge, par l'importance d'un diagnostic précoce sur l'espérance de survie, il est important de garder à l'esprit, même s'il s'agit d'une pathologie relativement rare voire quasi exceptionnelle, la possibilité de survenue d'un rhabdomyosarcome paratesticulaire. Ainsi, notre cas clinique poursuit ce but.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Zahn SH., Fraumeni JF. "The epidemiology of soft tissue sarcoma" *Semin Oncol*; 1997; 24; 5: 504-514.
- 2- Penel N, Pasquier D, Vanseymortier L. "Quelques éléments particuliers concernant l'épidémiologie des sarcomes" *Oncologie*; 2007; 9; 2: 84-87.
- 3- Dufrane D, Oswald P, Ninane J. "La génétique du cancer de l'enfant et ses implications cliniques. 2 L'exemple du rhabdomyosarcome" *Louvain Med*. 1999; 118; 359-363
- 4- RMS 2005 in:
http://www.e-cancer.fr/op_com_etudecliniquev2-it_738-ta_detailec1-idec_170-la_1-ve_1.html
- 5- Binet Jean-Louis et Groupe de Travail constitué de Rouëssé J, Dubousset J, Blay J.M., Bonvalot S, Coindre J.M. et Coll.: Académie Nationale de Médecine: 'Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine concernant le traitement des tumeurs des tissus mous' 19 Mai 2009 in
<http://www.academie-medecine.fr/detailPublication.cfm?idRub=26&idLigne=1600>
- 6- Arbiser ZK, Folpe AL, Weiss SW. " Consultative (expert) second opinion in soft tissue pathology. Analysis of problem prone diagnostic situations" *Am J Clin Pathol*; 2001; 116; 4: 473-476.
- 7- Abadjian G. <http://www.eopathologies.com/sem/tismou04/pro/MR01D.htm>
- 8- Cavazzana AO, Schmidt D, Ninfo V, Harms D, Tollot M, Carli M, Treuner J, Betto R, Salviati G. " Spindle cell rhabdomyosarcoma. A pronostically favourable variant of rhabdomyosarcoma" *Am J Sur Pathol*; 1992; 16; 3: 229-235.
- 9- Leuschner I, Newton W, Schmidt D et al. "Spindle celle variants of embryonal rhabdomyosarcoma in the paratesticular region. A report of the intergroup rhabdomyosarcoma study" *Am J Surg Pathol*; 1993; 17; 3: 221-230.
- 10- Kodet R, Newton WA, Hamoudi AB, Asmar L, Jacobs DL, Maurer HM. " Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. A report of the Intergroup Rhdomyosarcoma Study" *Am J Surg Pathol*; 1993; 17; 5: 443-453.
- 11- Furlong MA, Mentzel T, Fanburg-Smith JC. "Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adult: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle specific markers" *Mod Pathol*; 2001; 14;
- 12- Contesso G, Llombart-Bosch A, Terrier P, Peydro-Olaya A, Henry-Amar M, Oberlin O et al. "Does malignant small round cell tumor of the thoracopulmonary region (Askin tumor) constitute a clinicopathologic entity?" *Cancer*; 1992; 69; 4: 1012-1020.
- 13- Dufrane D, Oswald P, Ninane J. "La génétique du cancer de l'enfant et ses implications cliniques. 2. L'exemple du rhabdomyosarcome" *Louvain Med*; 1999; 118; 359-363

- 14- Enzinger FM, Weiss SW. "Soft tissue tumor" The CV Mosby Company. Third edition 1995.
- 15- Parham DM, Pinto A., Talling G, Novak RW. "Rhabdomyosarcoma mimicking acute leukemia" Arch Pathol Lab Med; 1998; 122; 12: 1047
- 16- Furlong MA, Fanburg-Smith JC. "Pleomorphic rhabdomyosarcoma in children: four cases in the pediatric age group" Am Diagn Pathol; 2001; 5; 4: 199-206.
- 17- Groupe Sarcome FNCLCC: "Tumeurs mésenchymateuses des enfants" 204; Tome II: 466-472. <http://www.eopathologies.com/sem/tismou04/polycop/5-enfant2004.doc>
- 18- Blyth B, Mandell J, Bauer SB, Colodny AH, Grier HE, Weinstein HJ, Tarbell NJ, Hendren WH, Retik AB. "Paratesticular rhabdomyosarcoma: results of therapy in 18 cases" J Urol; 1990; 144, 6: 1450-1453
- 19- Stewart LH, Lioc TF, Johnston SR. "Thirty-year of intra scrotal rhabdomyosarcoma" Br J Urol; 1991; 68; 4: 418-420.
- 20- Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Molenaar WM, van der Graaf WT, Hoekstra HJ. "Epidemiology aspects of soft tissue sarcomas (STS)- consequence for the design of clinical STS trials" Eur J Cancer; 1999; 35; 12: 1705-1710.
- 21- Institut National d'études démographiques (INED): http://www.ined.fr/fr/pop_chiffres/france/structure_population/sex_ages/
- 22- Katiku K, Esho JO, Azodo MVU. "Paratesticular rhabdomyosarcoma in adolescents" Euro Urol; 1988; 14; 3: 245-248.
- 23- Asensio Lahoz LA, Abaitua Bilbao J. "Rhabdomyosarcome paratesticulaire. Attitude diagnostique et thérapeutique" J Urol; 1993; 99; 1: 44-46.
- 24- Tazi K, Moudouni S, Koutani A, Ibn Attya A, Hachimi M, Lakrissa A. "Paratesticular rhabdomyosarcoma in the young adult" Prog Urol; 2000; 10; 3: 469-472.
- 25- Benchekroun A, Lachkar A, Soumana A, Farih MH, Belahnech Z, Marzouk M, Faik M. "Paratesticular rhabdomyosarcoma. A case report" Ann Urol; 1998; 32; 2: 107-110.
- 26- López López C, Nova Sánchez E, Frenández Puentes JC, Lloréns Martínez FJ, Ruiz Macía J, García López F. "Hydrocele as the first manifestation of paratesticular rhabdomyosarcoma" Arch Esp Urol; 1990; 43; 3: 288-291.
- 27- Radouane B, El Fenni J, Chaouir S, Amil T, Hanine A, Ben Ameer M. "Rhabdomyosarcome paratesticulaire: À propos d'un cas". J Radiol; 2004; 85; 6 pt 1): 779-781.
- 28- Mak CW, Chou CK, Su CC, Huan SK, Chang JM. "Ultrasound diagnosis of paratesticular rhabdomyosarcoma" Br J Radiol; 2004; 77; 915: 250-252.

- 29- Mason BJ, Kier R. " Sonographic and MR imaging: Appearance of paratesticular rhabdomyosarcoma" *AJR*; 1998; 171; 2: 523-524
- 30- Wood A, Dewbury KC: "Case report: paratesticular rhabdomyosarcoma-clour Doppler appearances" *Clin Radiol*; 1995; 50: 2: 130-131.
- 31- Hricak H, Filly RA. "Sonography of the scrotum" *Invest radiol*; 1981; 18; 2: 112-121.
- 32- Leonhardt WC, Gooding GA. " Sonography of the epididymal leiomyoma" *Urology*; 1993; 41; 3: 262-264.
- 33- Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, Nakamoto Y, Kaneta T, Fukuda H, Murakami K, Terauchi T, Suga T, Inoue T, Kim FE. " Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma" *Ann Nucl Med.*; 2009; 23; 2: 155-161.
- 34- Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, Chow K, Evilevitch V, Eckard JJ, Phelps ME et al. " FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment reponses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high grade soft tissue sarcomas" *Clin Cancer Res*; 2009; 15; 8: 2856-2863.
- 35- Wachtel M, Runge T, Leuschner I, Stegmaier S, Loscielniak E, Treuner J, Oderman B, Behnke S et al. " Subtype and prognostic classification of rhabdomyosarcoma by immunohistochemistry" *J Clin Oncol*; 2006; 24; 5: 816-822.
- 36- Wachtel M, Dettling M, Koscielniak E, Stegmaier S, Treuner J, Simon-Klingenstein K, Bühlmann P, Niggli FK, Schäfer BW. " Gene expression signatures identify rhabdomyosarcoma subtypes and detect a novel t(2;2)(q35;p23) translocation fusing PAX3 to NCOA1" *Cancer Res*; 2004; 64; 16: 5539-5545.
- 37- Leaphart C, Rodeberg D. " Pediatric surgical oncology: Management of Rhabdomyosarcoma" *Surg Oncol*; 2007; 16; 3: 173-185.
- 38- Rodeberg D, Paidas C. " Childhood rhabdomyosarcoma" *Seminars in Pediatric Surgery*; 2006; 15; 1: 57-62.
- 39- Chowdhury T, Barnacle A, Haque S, Sebire N, Gibson S, Anderson J, Roebuck D. " Ultrasound-guided core needle biopsy for the diagnosis of rhabdomyosarcoma in childhood" *Ped Blood Caancer*; 2009; 5 May [Epub ahead of print]
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122373896/PDFSTART>
- 40- Pollock L, Rampling D, Greenwald E, Malon M. " Desmin expression in rhabdomyosarcoma: influence of the desmin clone and immunohistochemical method" *J Clin Pathol*; 1995; 48; 6: 535-538.
- 41- Dias P, Chen B, Dilday B, Palmer H, Hosoi H, Singh S, Li X, Thompson J et al. " Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass". *Am J Pathol*; 2000; 156; 2: 399-408.

- 42- Kumar S, Perlman E, Harris CA, Raffeld M, Tsokos M. " Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical study in paraffin-embedded tissues" *Mod Pathol*; 2000; 13; 9: 988-993.
- 43- Pinto A, Tallini G, Novak RW, Bowen T, Parham DM. "Undifferentiated rhabdomyosarcoma with lymphoid phenotype expression" *Med Pediatr Oncol*; 1997; 28; 3: 165-170.
- 44- Koyabashi M, Sjöberg G, Söderhäll S, Lendhal U, Sandstedt B, Seiersen I. " Pediatric rhabdomyosarcomas express the intermediate filament nestin" *Pediatr Res*; 1998; 43; 3: 386-392.
- 45- Diamond DA, Breitfeld PP., Bur M., gang D. " melanotic neuroectodermal tumor of infancy: an important mimicker of paratesticular rhabdomyosarcoma" *J Urol*; 1992; 147; 3: 673-675.
- 46- Rodary C, Flamant F, Donaldson SS. "An attempt to use a common staging system in rhabdomyosarcoma: A report of an international workshop initiated by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Med Pediatr Oncol*; 1989; 17; 3: 210-215.
- 47- Benchekroun A, Lachkar A, Soumana A, Farih MH, Belahnech Z, Marzouk M, Faik M. "Le rhabdomyosarcoma paratesticulaire: à propos d'un cas" *Ann Uril*; 1998; 32; 2: 107-110.
- 48- Bengé B.N., Byrd R.L., Bergevin M, Winslow B.H." Scrotal recurrence of paratesticular rhabdomyosarcoma in a previously undescended testicle 5 years after orchiectomy" *J Urol*; 1994; 152; 6 pt 1: 2117-2118.
- 49- Stewart R.J., Martelli H, Oberlin O, Rey A, Bouvet N, Spicer R.D., Godzinski J, Stevens M.C.G. " Treatment of children with nonmetastatic paratesticular rhabdomyosarcoma: Results of the malignant mesenchymal tumors studies (MMT 84 and MMT 89) of the International Society of Pediatric Oncology" *J Clin Oncol*; 2003; 21; 5: 793-798.
- 50- Olive D, Flamant F, Zucker JM, Voute P, Brunat-Mentigny M., Otten J, Dutou L. " Paraaortic lymphadenectomy is not necessary in the treatment of localized paratesticular rhabdomyosarcoma" *Cancer*; 1984; 54; 7: 1283-1287.
- 51- Ferrari A., Casanova M, Massimino M, Luksch R, Piva L, Fossati-Bellani F. " The management of paratesticular rhabdomyosarcoma: a single institutional experience with 44 consecutive children" *J Urol*; 1998; 159; 3: 1031-1034.
- 52- Hermans BP, Foster RS, Bihrlé R, Little S, Sandler A, Einhorn LH, Donohue JP. " Is retroperitoneal lymph node dissection necessary for adult paratesticular rhabdomyosarcoma?" *J Urol*; 1998; 160; 6 pt 1: 2074-2077.
- 53- Kabiri H, Elmansari O, Al Bouzidi A, Taberkant M, Benomar S, Draoui D. " Paratesticular rhabdomyosarcomas/ Apropos of a case" *J Urol*; 1996; 176; 4: 176-179.
- 54- American Cancer Society: "How is rhabdomyosarcoma staged?" in http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_rhabdomyosarcoma_staged_53.asp

- 55- Ferrari A, Bisogno G., Casanova M., Meazza C., Piva L, Cecchetto G., Zanetti I., Pilz T., et al." Paratesticular rhabdomyosarcoma: Report from the Italian and German cooperative group" *J Clin Oncol*; 2002; 20; 2: 449-455.
- 56- Koscielniak E., Jürgens H., Winkler K., Bürger D, Herbst M, Bernhard G, Treuner J. " Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study" *Cancer*; 1992; 70; 10: 2557-2567.
- 57- Gamba PG, Cecchetto G, Katende M, Carli M, Sotti G, Guglielmi M.3 Paratesticular rhabdomyosarcoma (5RMS) and paraaortic lymphadenectomy" *Eur J Pediatr Surg*; 1994; 4; 3: 158-160.
- 58- Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Stevens M, Masiero L, Frascella E, Koscielniak E, Treuner J, Pinkerton CR. " High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma" *J Clin Oncol*; 1999; 17; 9: 2796-2803.
- 59- INC- Essais Cliniques: "Registre des essais cliniques en cancérologie"
http://www.ecancer.fr/v1/index.php?option=com_etudecliniquev2&Itemid=738&task=detailec1&idec=170&lang=1&vers=1
- 60- Catton CN, Cummings BJ, Fornasier V, O'Sullivan B, Quirt I, Warr D. " Adult paratesticular sarcomas: a review of 21 cases" *J Urol*; 1991; 146; 2: 342-345.
- 61- Wharam MD, Hanfelt JJ, Tefft MC, Johnston J, Ensign IG, Breneman J, Donaldson SS, Fryer C, Gehan EA, Raney RB, Maurer HM. " Radiation therapy for rhabdomyosarcoma: local failure risk for Clinical Group III patients on intergroup rhabdomyosarcoma study II" *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1997; 38; 4: 797-804.
- 62- Donaldson SS, meza J, Breneman JC, Crist WM, Laurie F, Oualman SJ, Wharam M, Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. " Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma – a report from the IRSG" *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2001; 51; 3: 718-728
- 63- Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, Kunz DS, Harms D, Knietiq R, Treuner J, Koscielniak E. " Group II rhabdomyosarcoma and rhabdomyosarcomalike-tumors: is radiotherapy necessary?" *J Clin Oncol*; 2004; 22; 1: 143-149.
- 64- Steven C.G., Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, Marsden B, Martelli H et al. " Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Third study of the International Society of Paediatric Oncology – SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89" *J Clin Oncol*; 1997; 23; 12: 2618-2628.
- 65- Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, Breneman J, Oualman SJ, Wiener E et al. " Intergroup rhabdomyosarcoma study IV: results for patients with nonmetastatic disease" *J Clin Oncol*; 2001; 19; 12: 3091-3102.
- 66- Smith LM, Anderson JR, Oualman SJ, Crist WM, Paidas CN, Teot LA, Pappo AS, Link MP, Grier HE et al. " Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma

experience relapse after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group" *J Clin Oncol*; 2001; 19; 20: 4058-4064.

67- Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH, Children's Oncology Group. " Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III et IV: The children's oncology Group" *J Clin Oncol*; 2006; 24; 24: 3844-3851.

68- Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Oualman SJ, Wiener ES, Maurer HM, Crist WM. " Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V" *J Pediatr Hematol Oncol*; 2001; 23; 4: 215-220.

69- Tsokos M, Webber BL, Parham DM, Wesley RA, Miser A, Miser JS, Etcubanas E, Kinsella T, Grayson J, Glatsein E et al. " Rhabdomyosarcoma. A new classification scheme related to prognosis" *Arch Pathol Lab Med*; 1992; 116; 8: 847-855.

70- Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, Lobe TE, paidas C, Andrassy RJ, Raney RB, Oualman SJ, Donaldson SS, Maurer HM et al. " Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma ?" *Semin Pediatr Surg*; 2001; 10; 3: 146-152.

71- Crist W, Gehan E.A., Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J, Heyn R et al. " The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study" *J Clin Oncol*; 1995; 13; 3: 610-630.

72- Breneman JC, Lyden E, pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, Qualman SJ, Wharam MD, Donaldson SS, Maurer HM et al. " Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma- A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol*; 2003; 21; 1: 78-84.

73- Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, Heyn R, Lawrence W, Newton W, Ortega J et al. " The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. A final report" *Cancer*; 1998; 61; 2: 209-220.

74- Pappo AS, Anderson JR, Crist WM, Wharam MD, Breitfeld PP, Hawkins D, Raney RB, Womer RB, Parham DM, Oualman SJ, Grier HE. " Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group" *J Clin Oncol*; 1999; 17; 11: 3487-3493

75- Baker KS, Anderson JR, Lobe TE, Wharam MD, Qualman SJ, Raney RB, Ruymann FB, Womer RB, Meyer WH, Link MP, Crist WM. " Children from ethnic minorities have benefited equally as other children from contemporary therapy for rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group" *J Clin Oncol*; 2002; 20; 22: 4428-4433

- 76- Heyn R, Raney Jr RB, Hays DM, Tefft M, Gehan E, Webber B, Maurer HM. " Late effects of therapy in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma" J Clin Oncol; 1992; 10; 4: 614-623.
- 77- Goldwasser B, Madgar I, Jonas P, Lunenfeld B, many M. " Imipramine for the treatment of sterility in patients following retroperitoneal lymph node dissection" Andrologia; 1983; 15; Spec No: 588-591.
- 78- Lange PH, Narayan P, Vogelzang NJ, Shafer RB, Kennedy BJ, Fraley EE. " Return of fertility after treatment for nonseminomatous testicular cancer: changing concepts" J Urol; 1983; 129; 6: 1131-1135.
- 79- Hughes LL, Baruzzi MJ, Ribeiro RC, Avers GD, Rao B, Parham DM, Pratt CB, Kun LE. " Paratesticular rhabdomyosarcoma: delayed effects of multimodality therapy and implications for current management" Cancer; 1994; 73; 2: 476-482.
- 80- Siimes MA, Rautonen J. " Small testicles with impaired production of sperm in adult male survivors of childhood malignancies" Cancer 1990; 65; 6: 1303-1306.
- 81- Aubier F, Flamant F, Brauner R, Caillaud JM, Chaussain JM, Lemerle J. " Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in childhood" J Clin Oncol; 1989; 7; 3: 304-309.
- 82- Rieker PP, Edbril SD, Garnick MB. " Curative testis cancer therapy: psychosocial sequelae" J Clin Oncol; 1985; 3; 8: 1117-1126
- 83- Meadows AT, Hobbie WL. "The medical consequences of cure" Cancer; 1986; 58; 2 Suppl: 524-528.
- 84- Bruce B, James M, Sturat B.B. "Scrotal recurrence of paratesticular rhabdomyosarcoma in previously undescended testicle 5 years after orchiectomy" J Urol; 1994; 152; 2117-2118.
- 85- Merlino G, Helman LJ. "Rhabdomyosarcoma-working out the pathways" Oncogene; 1999; 18; 38: 5340-5348.
- 86- Chen Y, Takita J, Mizuguchi M, Tanaka K, Ida K, Koh K, Igarashi T, Hanada R, Tanaka Y, Park MJ, Hayashi Y. " Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression" Genes Chromosomes Cancer; 2007; 46; 4: 348-358.
- 87- Sublett JE, Jeon IS, Shapiro DN. " The alveolar rhabdomyosarcoma PAX3/FKHR fusion protein is a transcriptional activator" Oncogene; 1995; 11; 3: 545-552.
- 88- Kenet g, Sharon N, Rosner E, Toren A, Neumann Y, Mandel M, Kaplinsky C, Gipsh N, Berman S, Rechavi G. " Chromosomal translocation (1:13) in a case of alveolar rhabdomyosarcoma" J Pediatr Hematol Oncol; 1998; 20; 1: 86-87.
- 89- Keleti J, Ouezado MM, Abaza MM, Raffeld M, Tsokos M. " Rhe MDM2 oncoprotein is overexpressed in rhabdomyosarcoma cell lines and stabilizes wild type p53 protein" Am J Pathol; 1996; 149; 1: 143-151.

- 90- Casola S, Pedone PV, Cavazzana AO, Basso G, Luksch R, d'Amore ES, Carli M, Bruni CB, Riccio A. " Expression and parental imprinting of the H19 gene in human rhabdomyosarcoma" *Oncogene*; 1997; 14; 12: 1503-1510.
- 91- Visser M, Sijmons C, Bras J, Arceci RJ, Godfried M, Valentijn LJ, Voûte PA, Baas F. " Allelotype of pediatric rhabdomyosarcoma" *Oncogene*; 1997; 15; 11: 1309-1314.
- 92- Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, Miser J, Kao-Shan S, Tsai S, Israel MA. " Cytogenetic characterisation of selected small round cell tumors of childhood" *Cancer Genet Cytogenet*; 1986; 21; 3: 185-208.
- 93- Debiec-Richter M, Hagemeyer A, Sciort R. " Spindle cell rhabdomyosarcoma with 2q36 approximately q37 involvement" *Cancer Genet Cytogenet*; 2003; 140; 1: 62-65.
- 94- Kapels KM, Nishio J, Zhou M, Oualman SJ, Bridge JA. " Embryonal rhabdomyosarcoma with a der(16)t(1;16) translocation" *Cancer Genet Cytogenet*; 2007; 174; 1: 68-73.
- 95- Pressey JG, Mroczek-Musulman E, Murata-Collins JL, Saito JM, Hammers Y. " Embryonal rhabdomyosarcoma with a novel t(2;6)(p23;p21.1) *Cancer Genet Cytogenet*; 2008; 187; 1: 39-42.
- 96- Meloni-Ehrig A, Smith B, Zgoda J, Greenberg J, Perdahl-Wallace E, Zaman S, Mowrey P. " Translocation (2;8)(q35;q13): a recurrent abnormality in congenital embryonal rhabdomyosarcoma" *Cancer Genet Cytogenet*; 2009; 191; 1: 43-45.
- 97- Sorensen PH, Lynch JC, Oualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer HM, Bridge JA, Crist WM, Triche TJ, Barr FG. " PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group" *J Clin Oncol*; 2002; 20; 11: 2672-2679.
- 98- Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, Casanova M, D'Angelo P, Pierani P, Zanetti I, Alaggio R, Cecchetto G, Carli M. " Soft-tissue sarcoma in children and adolescents with neurofibromatosis type 1" *Cancer*; 2007; 109; 7: 1406-1412.
- 99- Li FP, Fraumeni JF. Jr. " Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome" *J Natl Cancer inst*; 1969; 43; 6: 1365-1373.
- 100- Birch JM. " Li-Fraumeni syndrome" *Eur J cancer*; 1994; 30A; 13: 1935-1941.
- 101- Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Santibanez-Koref M, Keley AM, Trickr KJ, vans G, Birch JM. "Germ-line mutations of TP5 in Li-Fraumeni families: an extended study of 39 families" *Cancer Res*; 1997; 57; 15: 3245-3252.
- 102- Kleihes P, Schäubl B, Zur-Hausen A, Estève J, Ohgaki H " Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families" *Am Pathol*; 1997; 150; 1: 1-13.
- 103- Carnevale A, Lieberman E, Cardenas R. " Li-Fraumeni syndrome in pediatric patients with soft tissue sarcoma or osteosarcoma" *Arch Med Res*; 1997; 28; 3: 383-386.

- 104- Gorlin RJ. " Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome" *Genet Med*; 2004; 6; 6: 530-539.
- 105- Hahn H, Wojnowski L, Specht K, Kappler R, Calzada-Wack J, Potter D, Zimmer A, Müller U, Samson E, Quintanilla-Martinez L, Zimmer A. " Patched target Igf2 is indispensable for the formation of medulloblastoma and rhabdomyosarcoma" *J Bio; Chem*; 2000; 275; 37: 28341-28344.
- 106- Sultan I, Quaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. " Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2 300 patients" *J Clin Oncol*; Ahead of Print 27 avril 2009 disponible sur: <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/JCO.2008.19.7483v1.pdf>
- 107- Horn RC Jr, Enterline HT. "Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases" *Cancer* 1958; 11; 1: 181-199.
- 108- Kattan J, Culine S, Terrier-Lacombe M.J.,Thèodore C, Droz J-P. " Paratesticular rhabdomyosarcoma in adult patients: 16 year experience at Institut Gustave-Roussy" *Annals of Oncology*; 1993; 4; 10: 871-875.
- 109- Tsao A.K., Karnes R.J., Sebo T.J., Nehra A. "Paratesticular masses: the Mayo Clinic experience" *Urology*; 2007; 70; 3 suppl. 1: 165-166
- 110- Soosay GN, Parkinson MC, Paradinas J, Fisher C." Paratesticular sarcomas revisited: areview of cases in the British Testicular Tumour Panel and Registry" *Br J urol*; 1996; 77; 1: 143-146.
- 111- Edwards Y, Tse G, Doucet J, Pearl R, Phillips MJ. " Rhabdomyosarcoma metastasizing as a malignant ectomesenchymoma" *Ultrastruct Pathol*; 1999; 23; 4: 267-273.
- 112- Paramelle O, Croue A, Dupre F, Rialland X, Saint-André J-P. "Ectomésenchyome pmalin pelvien: Á propos d'un cas" *Ann Pathol* ; 2001; 21; 4: 344-347.
- 113- Ruiz E, Pozo P, Toselli L, Frenàndez M, Christiansen S, Lambertini R. " Unusual benign paratesticular tumor in an infant mimicking rhabdomyosarcoma" *Urology*; 2008; 71; 6: 1067-1069.
- 114- Astigueta Pérez A, Pow-Sang Godov M, Abad Lichal M, Sánchez Lihon J, Morante Deza C, Meza Montova L, Destefano Urrutia V. " Paratesticular mixed sarcoma: liposarcoma-rhabdomyosarcoma. Case report and bibliographic review" *Arch Esp Urol*; 2007; 60; 10: 204-208.
- 115- Dall'Igna P, Bisogno G, Ferrari A, Treuner J, Carli M, Zanetti I, Guglielmi M, Cecchetto G. " Primary transcrotal excision for paratesticular rhabdomyosarcoma: is hemiscrotectomy really mandatory?" *Cancer*; 2003; 97; 8: 1981-1984.
- 116- Grüşchow K, Kyank U, Stuhldreier G, Fietkau R. " Surgical repositioning of the controlateral testicle before irradiation of a paratesticular rhabdomyosarcoma for preservation of hormone production" *Pediatr Hemtol Oncol*; 2007; 24; 5: 371-377.

117- Sadetzki S, Chetrit A, Jarus-Hakak A, Cardis E, Deutch Y, Duydevani S, Zultan A, Novikov I, Freedman L, Wolf M. " Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors – a nationwide case-control study" *m J epidemiol*; 2008; 167; 4: 457-467.

118- Schüz J, Jacobsen R, Olsen J.H., Boice Jr JD, McLaughlin JK, Johansen C. " Cellular telephone use and cancer risk: Update of a nationwide Danish cohort" *J Nat Cancer Inst (JNCI)*; 2006; 98; 23: 1707-1713.