

Cancer du testicule : BEP et spermatogénèse

Myriam DAUDIN¹, Eric HUYGHE¹, Christine CHEVREAU², Michel SOULIÉ³, Louis BUJAN¹

¹ Groupe de Recherche en Fertilité humaine, CECOS Midi-Pyrénées, Centre de Stérilité Masculine, CHU La Grave, Toulouse

² Département d'Oncologie Médicale, Institut Claudius Regaud, Toulouse

³ Service d'Urologie-Andrologie, CHU Rangueil, Toulouse

RESUME

Les caractéristiques spermatiques de 44 hommes traités avec 2 cycles ou plus de chimiothérapie de type BEP pour des tumeurs testiculaires non séminomateuses ont été étudiées avant et 25.2 (± 19.4) mois après la fin de la chimiothérapie. La récupération des valeurs initiales de numération survenait plus fréquemment un an après la fin du traitement. Cette récupération était liée à la fonction testiculaire avant traitement et au temps écoulé depuis la fin de la chimiothérapie ; dans la première année suivant la fin du traitement, cette récupération était fonction du nombre de cycles de BEP.

Notre étude est rassurante dans le long terme sur la toxicité du BEP sur la spermatogénèse. Toutefois, des études génétiques sont nécessaires concernant les effets possibles des traitements sur le matériel génétique spermatique durant cette phase de récupération.

Mots clefs : Chimiothérapie BEP, fertilité, spermatogénèse, récupération de la spermatogénèse, cancer testiculaire.

I. INTRODUCTION

Le cancer du testicule est la néoplasie la plus fréquente de l'homme jeune entre 20 et 34 ans [1, 31] et son incidence semble augmenter [1, 13]. Les approches thérapeutiques sont différentes en fonction du type histologique et du stade de la lésion. Le traitement a été amélioré dans les dix dernières années avec l'introduction du cisplatine dans les protocoles de chimiothérapie.

Dans les tumeurs germinales non séminomateuses, différentes thérapeutiques ont été successivement développées:

- L'évidement ganglionnaire lombo-aortique longtemps réalisé n'est plus pratiqué qu'après chimiothérapie s'il y a persistance de résidus ganglionnaires.

L'anéjaculation séquellaire est liée à la technique chirurgicale [2, 4, 36], avec une incidence allant jusqu'à 20% avec des techniques épargnant les nerfs.

- La surveillance seule, qui nécessite une bonne compliance du patient durant le suivi nécessaire au diagnostic de rechute qui survient approximativement dans 30% des cas [34, 35].

Pour ces raisons et à cause du taux élevé de guérison après chimiothérapie à base de cisplatine [12, 29] chez les patients souffrant de pathologie avancée, la chimiothérapie adjuvante était proposée comme un traitement alternatif aux patients définis comme ayant un haut risque de stade I (tumeur germinale non séminomateuse). De plus, les résultats du traitement adjuvant dans les stades II post chirurgi-

Correspondance :

Dr. Myriam Daudin, Groupe de Recherche en Fertilité humaine, CECOS Midi-Pyrénées, Centre de Stérilité Masculine, Centre Hospitalier Universitaire La Grave, TSA 60033, 31059 Toulouse Cedex 9, France. Tel 05.61.77.78.41 - Email daudin.m@chu-toulouse.fr

cal [37] suggéraient que deux cycles de chimiothérapie BEP représentaient un traitement adjuvant adéquat. Ces données ont été récemment confirmées dans des travaux évaluant l'efficacité de courts cycles de chimiothérapie adjuvante après l'orchidectomie [8, 10, 26, 29, 33]. Dans les autres stades, le traitement consistait en trois cycles de BEP pour les bons pronostics et de quatre cycles de BEP pour les mauvais pronostics.

Comme le taux de survie de ces patients est élevé, la toxicité à long terme peut-être évaluée. Les conséquences de la chimiothérapie sur la spermatogenèse sont un des effets toxiques. Bien que la toxicité de la chimiothérapie ait bien été documentée, les effets de deux cycles de BEP ou plus ont été rapportés dans seulement deux études sans détails sur les paramètres spermatiques [10, 29] et plus récemment dans une étude sur 59 patients traités avec deux cycles de PVB (cisplatine, vinblastine et bléomycine) ou BEP [4].

Le but de notre étude était d'évaluer les effets de deux cycles ou plus de BEP sur la spermatogenèse.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons réalisé cette étude à partir de 44 patients qui avaient conservé leur sperme avant chimiothérapie au CECOS Midi-Pyrénées et qui étaient volontaires pour l'évaluation de leur paramètres spermatiques dans le suivi à distance de la chimiothérapie. La majorité ($n = 33$) avait eu une orchidectomie avant le premier recueil de sperme effectué dans le cadre de la conservation de sperme. Comme il n'y avait pas de différence des caractéristiques spermatiques entre patients avec ou sans orchidectomie (données non montrées), ce paramètre n'a pas été pris en compte.

Tous les patients réalisèrent un prélèvement de sperme à distance de la chimiothérapie. Quinze des patients en réalisèrent un second.

Vingt et un (47.7%) patients eurent deux cycles du BEP Européen tandis que seize (36.4%) en reçurent trois cycles et sept (15.9%) quatre cycles de BEP standard.

Un cycle de chimiothérapie de BEP Européen [10] comporte du Cisplatine 100 mg/m^2 en intra-veineux (IV) du jour 1 au jour 5 (dose = 500 mg/m^2), de l'Etoposide, 120 mg/m^2 IV du jour 1 au jour 3 (360 mg/m^2), et de la Bléomycine 30 mg IV en perfusion aux jours 1, 8 et 15 (90 mg).

Dans le BEP standard [37], les doses de Cisplatine et de Bléomycine sont similaires tandis que les doses d'Etoposide sont de 100 mg/m^2 IV du jour 1 à 5 (500 mg/m^2). Le cycle reprenait le jour 21.

Avant de commencer la chimiothérapie, les patients réalisaient un à trois prélèvements de sperme pour le protocole de cryoconservation. Comme il n'y avait pas de différence

entre les résultats du premier prélèvement et la moyenne des deux ou trois prélèvements obtenus pour la cryoconservation (données non montrées), nous avons utilisé la valeur du premier prélèvement comme la valeur de référence avant chimiothérapie.

Les paramètres spermatiques étaient étudiés à partir du sperme collecté par masturbation au laboratoire après un délai d'abstinence recommandé de 2 à 5 jours. Le volume était mesuré en utilisant une pipette graduée. La concentration et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles étaient évalués comme cela a été antérieurement décrit [25]. La numération totale spermatique était calculée comme le produit du volume de l'éjaculat par la concentration spermatique et le nombre total de spermatozoïdes mobiles comme le produit du volume par la concentration spermatique et par le pourcentage de spermatozoïdes mobiles.

Analyse statistique

Les comparaisons des valeurs avant et après chimiothérapie et l'analyse des régressions multiples ont été réalisées avec Statview (Abacus concepts, Berkeley, CA, USA). La comparaison des valeurs avant et après chimiothérapie a été faite avec le test de Wilcoxon et les comparaisons entre les groupes avec le test U de Mann-Whitney.

III. RÉSULTATS

La population était constituée de 44 patients dont la moyenne d'âge était de $26.7 (\pm 5.8)$ ans. Tous les patients eurent un contrôle de sperme après chimiothérapie. La moyenne de l'intervalle de temps entre la fin de la chimiothérapie et le recueil de sperme post-thérapeutique était de $25.2 (\pm 19.4)$ mois (4-113 mois). Pour les 15 patients qui réalisèrent deux prélèvements post-thérapeutiques, l'intervalle de temps moyen était de 26.3 mois pour le premier (4-51 mois) et $36.9 (\pm 18.7)$ mois pour le second (7-70 mois).

Avant la chimiothérapie, 54.5% des patients étaient oligospermes dont dix avec une oligospermie sévère (numération spermatique $< 5 \times 10^6/\text{ml}$) et quatorze avec une oligospermie modérée (de 5 à $20 \times 10^6/\text{ml}$), et 45.5% étaient normospermes ($> = 20 \times 10^6/\text{ml}$) dont sept avec une bonne spermatogenèse ($> 60 \times 10^6/\text{ml}$).

Le volume moyen, le pH, la numération, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles, le nombre total de spermatozoïdes et le nombre total de spermatozoïdes mobiles ne différaient pas entre avant et après la chimiothérapie au premier prélèvement de sperme. La durée d'abstinence était plus courte avant qu'après la chimiothérapie (Tableau 1). A distance de la chimiothérapie, dix neuf (43.2%) patients étaient oligospermes dont huit avec une oligospermie sévère et onze avec une oligospermie modérée. 70 % des patients qui avaient eu un contrôle de sperme dans la première année

Tableau 1 : Moyenne (\pm SD) des paramètres spermatiques avant et après (premier recueil à 25.2 \pm 19.4 mois) la chimiothérapie de type BEP dans l'ensemble de la population (n=44).

	Avant chimiothérapie	Après chimiothérapie	p
Délai d'abstinence (jours)	18.1 \pm 26.3	7.7 \pm 23.9	0.019
Volume (ml)	3.9 \pm 1.8	3.6 \pm 1.7	ns
pH	7.8 \pm 0.3	7.8 \pm 0.3	ns
Numération spermatique (x 10 ⁶ /ml)	26.8 \pm 24.2	37.2 \pm 35.4	ns
Mobilité (%)	41.2 \pm 17.5	34.4 \pm 15.3	ns
Numération spermatique totale (x 10 ⁶ /éjaculat)	105.4 \pm 120.9	130.7 \pm 141.3	ns
Nombre total de spermatozoïdes mobiles (x 10 ⁶ /éjaculat)	48.8 \pm 60.6	54.9 \pm 58.2	ns

ns : non significatif

après la fin de la chimiothérapie étaient oligospermes tandis que 35.3% des patients étaient oligospermes quand le sperme était contrôlé plus d'un an après la fin de la chimiothérapie.

La figure 1 montre les relations entre la numération spermatique avant et après la chimiothérapie. On constate que quinze (62.5%) des vingt quatre patients oligospermes avant l'étaient encore après traitement, tandis que seulement quatre des vingt patients qui étaient normospermes avant étaient oligospermes après traitement ($p < 0.01$).

Comme 54.5% des patients étaient oligospermes avant chimiothérapie, nous avons contrôlé la récupération des valeurs initiales.

Après chimiothérapie, 56.8% des patients ont récupéré les valeurs de numération antérieures. Toutefois la récupération était liée au temps écoulé entre la fin de la chimiothérapie et le recueil de sperme : seul 20% des patients ayant réalisé un recueil de sperme dans la première année suivant la chimiothérapie avaient récupéré leur valeur initiale, tandis que 52.3% des patients récupéraient leur valeur initiale quand le prélèvement de sperme était obtenu au-delà de un an après la chimiothérapie ($p < 0.01$).

Pour les sept patients avec une bonne spermatogénèse (numération $> 60 \times 10^6$ /ml) avant chimiothérapie, les moyennes de la numération totale et du nombre total de spermatozoïdes mobiles étaient réduites de moitié par rapport aux valeurs observées avant la chimiothérapie (respectivement : 153.4 ± 113.0 vs $311.5 \pm 156.3 \times 10^6$ /éjaculat, $p < 0.05$ et 73.1 ± 58.4 vs $149.6 \pm 83 \times 10^6$ /éjaculat, $p < 0.05$).

Les paramètres moyens spermatiques n'étaient pas statistiquement différents avant et après chimiothérapie en accord

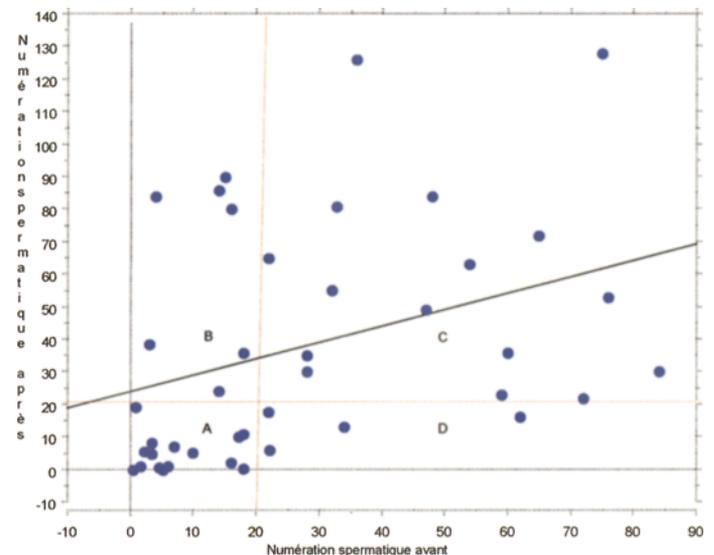


Figure 1 : Relations entre la numération spermatique avant (10⁶/ml) et après chimiothérapie de type BEP ($r = 0.65$, $p < 0.05$).

- A :** patients avec une oligospermie avant et après chimiothérapie,
- B :** patients avec oligospermie avant et normospermie après,
- C :** patients avec normospermie avant et après traitement,
- D :** patients avec normospermie avant et oligospermie après.

avec le nombre de cycles de BEP (Tableau 2). De plus, le nombre de cycles de BEP ne semble pas influencer le pourcentage de patients récupérant des valeurs initiales dans l'ensemble de la population ($p > 0.05$). Toutefois considérant le groupe qui reçoit seulement deux cycles de BEP (n = 21) le pourcentage de patients qui récupèrent les valeurs initiales dans la première année n'était pas statistiquement différent du pourcentage de ceux qui récupèrent après plus

Tableau 2 : Moyenne (\pm SD) des paramètres spermatiques avant et après chimiothérapie selon le nombre de cycles de BEP.

	Deux cycles de BEP n= 21			Plus de deux cycles de BEP n=23		
	Avant	Après	p	Avant	Après	p
Mois après chimiothérapie		22.7 \pm 5.0			27.4 \pm 15.7	ns
Délai d'abstinence (jours)	19.7 \pm 26.7	4.5 \pm 11.7	ns	16.5 \pm 26.7	10.6 \pm 31.3	ns
Volume (ml)	3.6 \pm 1.8	3.8 \pm 1.9	ns	4.2 \pm 1.7	3.4 \pm 1.7	ns
pH	7.7 \pm 0.3	7.8 \pm 0.3	ns	7.9 \pm 0.3	7.9 \pm 0.3	ns
Numération spermatique (x 10 ⁶ /ml)	28.6 \pm 25.8	43.1 \pm 37.6	ns	25.2 \pm 23.0	31.4 \pm 3.6	ns
mobilité (%)	40 \pm 16	43 \pm 15	ns	41 \pm 18	40 \pm 19	ns
Numération spermatique totale (x 10 ⁶ /éjaculat)	112.0 \pm 146.8	144.5 \pm 141.5	ns	99.3 \pm 94.4	116.4 \pm 144.4	ns
Nombre total des spermatozoïdes mobiles (x 10 ⁶ /éjaculat)	52.8 \pm 75.7	60.1 \pm 62.5	ns	45.2 \pm 43.8	50.4 \pm 55.5	ns

ns : non significatif

d'un an (40% vs 62%), tandis qu'il différait pour les patients (n = 23) qui recevaient plus de deux cycles de BEP (0 vs 72%, p < 0.01).

Le temps s'écoulant entre la chimiothérapie et le prélèvement de sperme post-thérapeutique, ainsi que la numération spermatique avant la chimiothérapie étaient les seules variables corrélées avec la numération obtenue après chimiothérapie (respectivement r = 0.41, p < 0.01 et r = 0.39, p < 0.01), en accord avec l'analyse des régressions multiples incluant l'âge du patient, le temps entre chaque prélèvement de sperme réalisés avant et après la chimiothérapie, et la valeur de la numération spermatique avant chimiothérapie.

Les numérations spermatiques des 15 patients qui réalisèrent un second prélèvement après chimiothérapie sont données dans le Tableau 3. La moyenne de la numération et de la numération totale obtenues au second prélèvement étaient statistiquement différentes des valeurs avant traitement et étaient meilleures que celles obtenues au premier contrôle. De plus, le nombre total de spermatozoïdes mobiles était significativement plus élevé dans le second que dans le premier contrôle après chimiothérapie. Dans ce groupe qui a réalisé deux examens de sperme à distance de la fin de la chimiothérapie, 56.3% des patients ont récupéré les valeurs antérieures de leur numération spermatique lors du premier recueil, pour 80% lors du second prélèvement.

IV. DISCUSSION

Les tumeurs testiculaires sont souvent associées avec des anomalies de fonctions testiculaires avec un taux élevé de patients oligospermes (10-77%) [9, 24]. Plusieurs facteurs

peuvent contribuer à ces altérations spermatiques comme des orchidectomies unilatérales [28], des altérations locales testiculaires [3], les effets locaux tumoraux comme une hypothétique augmentation de la température locale et/ou des altérations du flux sanguin, la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes [17], ou des infertilités pré-existant au cancer testiculaire. Dans le présent travail, 54.5% des patients étaient oligospermes avant chimiothérapie. Toutefois, dans notre étude, l'orchidectomie ne semblait pas être impliquée dans cette oligospermie comme il n'y avait pas de différence dans la numération spermatique entre les patients qui avaient été orchidectomisés et ceux qui ne l'avaient pas été (voir matériel et méthode).

Nos patients recevaient deux à quatre cycles de chimiothérapie de type BEP. Deux cycles de chimiothérapie adjuvante basée sur le cisplatine guérissent environ 99% des patients avec un stade II de tumeurs germinales non séminomateuses, et trois à quatre cycles pourraient traiter environ 90% des patients ayant un bon risque avec un stade plus avancé [5]. Pour ces patients, la chimiothérapie de type BEP apparaît comme un traitement efficace sans toxicité à long terme, comme cela a déjà été rapporté [29, 10, 5]. Cette chimiothérapie agit sur les cellules méiotiques ; ainsi, la bléomycine est une drogue cytotoxique générant des cassures de l'ADN, le cisplatine est un agent alkylant bifonctionnel, et l'étoposide un inhibiteur de la topo-isomérase. Les effets de la chimiothérapie sur la spermatogenèse et la récupération d'une spermatogenèse normale sont des questions reliées à une toxicité à long terme. Toutefois, des études ont rapporté les effets du BEP sur la spermatogenèse [10, 30, 4], mais plusieurs d'entre elles ne donnaient pas de résultats détaillés.

Tableau 3 : Moyenne (\pm SD) des paramètres spermatiques des 15 patients qui réalisèrent un deuxième prélèvement de sperme après chimiothérapie.

	Avant chimiothérapie	Après chimiothérapie Premier contrôle	Deuxième contrôle
Mois après chimiothérapie		26.3 \pm 16.1	36.9 \pm 18.7
Délai d'abstinence (jours)	12.7 \pm 22.7	3.5 \pm 1.5	6.5 \pm 9.1
Volume (ml)	3.8 \pm 2.3	3.5 \pm 1.9	3.3 \pm 1.4
pH	7.9 \pm 0.3	7.8 \pm 0.2	7.7 \pm 0.3
Numération spermatique ($\times 10^6$/ml)	25.3 \pm 26.9	34.3 \pm 38.0	58.6 \pm 63.1 **a, b
Mobilité (%)	43.8 \pm 21.2	37.3 \pm 17.3	39.5 \pm 15.0
Numération totale spermatique ($\times 10^6$/éjaculat)	97.5 \pm 153.9	110.3	193.0 \pm 233.8 * a,b
Nombre total de spermatozoïdes mobiles ($\times 10^6$ /éjaculat)	48.1 \pm 77.1	50.1 \pm 55.2	85.2 \pm 117.3 * b

*p < 0.05 ; **p < 0.01 ; a : comparaison avec les valeurs avant ; b : comparaison avec les valeurs du premier contrôle.

Nos données ne montrent pas de différence dans les valeurs moyennes des caractéristiques du sperme avant et après chimiothérapie. Ces résultats sont en accord avec ceux de Cullen [10] qui ne trouve pas de différence significative des valeurs moyennes de la numération spermatique et de la mobilité avant et après traitement pour 24 patients sur 9 à 24 mois de suivi. Toutefois, dans l'étude de Cullen les données individuelles ne sont pas fournies et les valeurs rapportées après chimiothérapie sont les valeurs maximales obtenues pour une ou deux analyses de sperme recueillies entre 9 à 24 mois, ce qui ne permet pas une analyse des divers facteurs impliqués dans la récupération de la spermatogénèse.

La comparaison des numérations chez dix huit patients qui ont reçu deux cycles de BEP avec quinze patients sans traitement [30] concluait qu'il n'y avait pas plus de désavantages pour les patients traités par chimiothérapie. Les résultats des études traitant des effets du BEP sur les chromosomes des spermatozoïdes [21, 22, 11] peuvent permettre de poser l'hypothèse d'un effet transitoire dans le temps.

Dans une étude récente [4], l'analyse de sperme était réalisée chez 27 des 59 patients traités par deux cycles de PVB (cisplatine, vinblastine et bléomycine) ou de BEP. Vingt-quatre avaient une numération spermatique normale tandis que deux étaient oligospermes et deux azospermes. Toutefois dans cette étude, ni les numérations spermatiques avant chimiothérapie, ni les valeurs individuelles n'étaient rapportées. Finalement, il n'était pas possible de distinguer les patients selon le traitement : PVB ou BEP.

Comme les paramètres spermatiques avant traitement sont souvent altérés chez les hommes ayant un cancer du testi-

cule, il est intéressant d'étudier non seulement le pourcentage d'hommes avec des valeurs normales après chimiothérapie mais aussi la récupération des valeurs initiales spermatiques même si elles étaient dans des valeurs de l'ordre de l'oligospermie. Dans notre étude, 56% des hommes récupèrent leur valeur initiale. Cette récupération était dépendante du temps écoulé depuis la fin de la chimiothérapie puisque seuls 20% des patients avaient récupéré leurs valeurs initiales dans la première année alors que 52 % l'avaient fait au-delà d'un an après la fin de la chimiothérapie. La numération de sperme était alors meilleure lors du deuxième contrôle de sperme obtenu environ trois ans après la fin de la chimiothérapie.

L'analyse de régression multiple fait ressortir l'influence de la valeur de la numération spermatique avant traitement et du temps écoulé après la chimiothérapie sur la numération de sperme. Le nombre de cycles de BEP ne semble pas influencer les moyennes des paramètres spermatiques. Toutefois, il est à noter que dans la première année après la fin de la chimiothérapie aucun des patients qui avaient reçu plus de deux cycles de BEP ne récupéraient leur valeur initiale, tandis que 40% des patients n'ayant eu que deux cycles le faisaient. Ces résultats sont en accord avec une étude montrant un effet dose sur la fonction testiculaire pour les patients traités avec de la chimiothérapie basée sur du cisplatine [27].

Comme les paramètres spermatiques avant traitement sont altérés pour la plupart des patients ayant un cancer testiculaire, nous pourrions admettre que les effets secondaires de la chimiothérapie pourraient être dissimulés si l'analyse était centrée sur une population globale ayant des valeurs

oligospermiques ou normospermiques avant traitement. Avec cette idée, nous avons isolé un groupe de patients avec une bonne spermatogenèse (plus de 60 millions /ml) avant un traitement par BEP. Pour ces patients, les effets de la chimiothérapie étaient évidents puisque les moyennes de la numération spermatique totale et du nombre total de spermatozoïdes mobiles étaient réduites de moitié après chimiothérapie.

En conclusion, notre étude montre que la chimiothérapie de type BEP a un effet important sur la récupération spermatique. De plus, la numération post-chimiothérapie était liée à la numération spermatique obtenue avant chimiothérapie : si un patient était oligospermique avant, il avait deux chances sur trois de l'être après, tandis que si le patient était normospermique avant, il avait deux chances sur cinq de devenir oligospermique après la chimiothérapie.

Du point de vue génétique, plusieurs études n'ont montré aucune augmentation des anomalies congénitales chez les patients exposés soit à une radiothérapie soit à une chimiothérapie [32, 18, 19, 7], les tailles des effectifs étant trop petit pour détecter un risque relatif inférieur à 3-5 [23].

Les études des chromosomes des spermatozoïdes montrent une augmentation des anomalies chromosomiques après chimiothérapie ou radiothérapie [20, 15, 6]. Une augmentation de l'incidence des anomalies chromosomiques a été retrouvée en cas de chimiothérapie utilisant quatre cycles de PVB, ou deux cycles de BEP et deux cycles de PVB, par rapport à des hommes témoins [16].

Martin [21] a exploré les anomalies chromosomiques par FISH chez quatre patients dont deux treize ans après chimiothérapie. Les données ne montrent pas d'augmentation dans la fréquence des anomalies chromosomiques pour ces patients. Toutefois, ultérieurement, pour un patient étudié très tôt après le début de quatre cycles (à 59 et 366 jours), une augmentation significative des anomalies chromosomiques était trouvée [22]. Nous avons récemment rapporté une augmentation de la disomie 16, 18, XY des spermatozoïdes et une diploïdie chez des patients six à dix sept mois après chimiothérapie de type BEP [11]. Toutes ces études [32, 18-23, 7, 15, 16, 6, 11] peuvent indiquer un effet de la chimiothérapie de type BEP et peuvent plaider pour un effet transitoire. Afin de mieux le définir, d'autres études sont nécessaires pour analyser la cinétique précise de la récupération de la spermatogenèse et les possibles effets sur le matériel génétique. A ce jour, la conservation de sperme reste toujours d'actualité.

REFERENCES

- ADAMI H., BERGSTRÖM R., MOHNER M. et al. : Testicular cancer in nine Northern European countries. *Int. J. Cancer*, 1994, 59 : 33-38.
- ARAI Y., KAWAKITA M., OKADA Y. et al. : Sexuality and fertility in long-term survivors of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 4 : 1444-1448.
- BERTHELSEN J.G. and SKAKKEBAEK N.E. : Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil. Steril.*, 1983, 39 : 68-72.
- BÖHLEN D., BURKHARD F.C., MILLS R. et al. : Fertility and sexual function following orchidectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk non seminomatous germ cell cancer. *J. Urol.*, 2001, 165 : 441-444.
- BOSL G.J., MOTZER R.J. : Medical progress : testicular germ-cell cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337 : 242-253.
- BRANDRIFF B.F., MEISTRICH M.L., GORDON L.A. et al. : Chromosomal damage in sperm of patients surviving Hodgkin's disease following MOPP (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone) therapy with and without radiotherapy. *Hum. Genet.*, 1994, 93 : 295-299.
- BYRNE J., MULVIHILL J., CONNELLY R. et al. : Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms tumor and their relatives. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1988, 16 : 233-240.
- CHEVREAU C., SOULIÉ M., RISCHMANN P. : Adjuvant chemotherapy in high risk stage I non seminomatous germ cell tumors. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1997, 16 : 1149.
- COSTABILE R.A. : The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. *J. Urol.*, 1993, 149 : 1327-1330.
- CULLEN M.H., STENNING S.P., PARKINSON M.C. et al. : Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I non seminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14,4 : 1106-1113.
- DE MAS P., DAUDIN M., VINCENT M.C. et al. : Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after PEB chemotherapy. *Hum. Reprod.*, 2001, 16 : 1204-1208.
- EINHORN L.H., DONOHUE J. : Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 87 : 293-298.
- FORMAN D., MOLLER H. : Testicular cancer. *Cancer Surg.*, 1994, 19/20 : 324-341.
- FOSSA S.D., AASS N., KAALHUS O. : Testicular cancer in young Norwegians. *J. Surg. Oncol.*, 1988, 39 : 43-63.
- GENESCA A., CABALLIN M.R., MIRO R. et al. : Human sperm chromosomes: long-term effect of cancer treatment. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1990, 46 : 251-260.
- GENESCA A., MIRO R., CABALLIN M.R. et al. : Sperm chromosome studies in individuals treated for testicular cancer. *Hum. Reprod.*, 1990, 5, 3 : 286-290.
- GUZZIERI S., LEMBO A., FERRO G. et al. : Sperm antibodies and infertility in patients with testicular cancer. *Urology*, 1985, 26 : 139-142.
- HOLMES G.F. and HOLMES F.F. : Pregnancy outcome of patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer*, 1978, 41 : 13-17.
- LI F.P., FINE W., JAFFE N. et al. : Offspring of patients treated for cancer in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1979, 62 : 1193-1198.

20. MARTIN R.H., HILDEBRAND K., YAMAMOTO J. et al. : An increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy. *Mutat. Res.*, 1986, 174 : 219-225.
21. MARTIN R., ERNST S., RADEMAKER A. et al. : Chromosomal abnormalities in sperm from testicular cancer patients before and after chemotherapy. *Hum. Genet.*, 1997, 99 : 214-218.
22. MARTIN R.H., ERNST S., RADEMAKER A. et al. : Analysis of sperm chromosome complements before, during, and after chemotherapy. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1999, 108 : 133-136.
23. MEISTRICH M.L. : Potential genetic risk of using semen collected during chemotherapy. *Hum. Reprod.*, 1993, 8, : 8-10.
24. MEIROW D., SCHENKER J.G. : Cancer and male infertility. *Hum. Reprod.*, 1995, 10 : 2017-2022.
25. MIEUSSET R., BUJAN L., MONDINAT C., et al. : Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men. *Fertil. Steril.*, 1987, 48 : 1006-1011.
26. OLIVER R.T.D., RAJA M.A., ONG J. et al. : Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients. *J. Urol.*, 1992, 148 : 1453-1456.
27. PETERSEN P.M., HANSEN S.W., GIWERCMAN A. et al. : Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann. Oncol.*, 1994, 5 : 355-358.
28. PETERSEN P.M., SKAKKEBAEK N.E., RORTH M. et al. : Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J. Urol.*, 1999, 161 : 822-826.
29. PONT J., ALBRECHT W., POSTNER G. et al. : Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I non seminomatous testicular germ cell cancer : long-term results of a prospective trial. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2 : 441-448.
30. PONT J., ALBRECHT W. : Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *Fertil. Steril.*, 1997, 68, 1 : 1-5.
31. RICHIE J.P. : Detection and treatment of testicular cancer. *CA Cancer J. Clin.*, 1993, 43 : 151-175.
32. SMITHERS D.W., WALLACE D.M., AUSTIN D.E. : Fertility after unilateral orchidectomy and radiotherapy for patients with malignant tumours of the testis. *Br. Med. J.*, 1973, 2 : 77-79.
33. STUDER U.E., FEY M.F., CALDERONI A. et al. : Adjuvant chemotherapy after orchidectomy in high-risk patients with clinical stage I non-seminomatous testicular cancer. *Eur. Urol.*, 1993, 23 : 444-449.
34. STURGEON J.F.G., JEWETT M.A.S., ALISON R.E. et al. : Surveillance after orchidectomy for patients with clinical stage I non seminomatous testis tumours. *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10 : 564-568.
35. THOMPSON P.I., NIXON J. and HARVEY V.J. : Disease relapse in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumour of the testis on active surveillance. *J. Clin. Oncol.*, 1988, 6 : 1597-1603.
36. VAN BASTEN J.P., JONKER-POOL G., VAN DRIEL M.F. et al. : The sexual sequelae of testicular cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 1995, 21 : 479-495.
37. WILLIAMS S.D., BIRCH R., EINHORN L.H. et al. : Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316 : 1435-1440.

ABSTRACT

Testicular tumours : BEP and spermatogenesis.

Myriam Daudin, Eric Huyghe, Christine Chevreau,
Michel Soulié, Louis Bujan

The sperm characteristics of 44 men treated with two or more courses of BEP chemotherapy for non seminomatous germ cell testicular tumours were investigated before and 25.2 ± 19.4 months after chemotherapy. Before treatment, 54.5% of patients were oligozoospermic. The mean sperm characteristics did not differ before and after chemotherapy. However, following chemotherapy, the recovery of initial sperm count was more frequent after one year than before. During the first year, recovery was more frequent in patients treated with two than in those treated with more than two BEP cycles. In patients with good pre-treatment sperm count, sperm production was reduced by half after chemotherapy. In a subgroup of men who provided two sperm samples after chemotherapy, sperm production was better in the second sample than in the first. Our data suggest that sperm recovery is related to testicular function prior to therapy, to the time elapsed after chemotherapy and in the first year to the number of chemotherapy cycles. In conclusion, our study is reassuring concerning the long-term male reproductive toxicity of BEP. However, further studies are required to analyse the possible effects on sperm genetic material during the recovery period.

Key words : *BEP chemotherapy, fertility, spermatogenesis, sperm recovery, testicular cancer.*