



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l’AFU – Actualisation 2018–2020: tumeurs germinales du testicule

French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Testicular germ cell tumors

T. Murez^{a,b,*}, A. Fléchon^{a,c}, P.-H. Savoie^{a,d},
L. Rocher^{a,e}, P. Camparo^{a,f}, N. Morel-Journel^{a,g},
L. Ferretti^{a,h}, P. Sèbe^{a,i}, A. Méjean^{a,j}

^a Comité de cancérologie de l’Association française d’urologie, groupe organes génitaux externes, maison de l’urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

^b Service d’urologie, CHRU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^c Service d’oncologie médicale, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

^d Service d’urologie, hôpital d’instruction des armées Sainte-Anne, BP 600, 83800 Toulon cedex 09, France

^e Service de radiologie, CHU Paris Sud, site Kremlin-Bicêtre, AP–HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^f Centre de pathologie, 51, rue de Jeanne-D’Arc, 80000 Amiens, France

^g Service d’urologie, centre hospitalier Lyon Sud (Pierre Bénite), HCL groupement hospitalier du Sud, 69495 Pierre Bénite cedex, France

^h Service d’urologie, MSP de Bordeaux-Bagatelle, 203, route de Toulouse, BP 50048, 33401 Talence cedex, France

ⁱ Service d’urologie, groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, 125, rue d’Avron, 75020 Paris, France

^j Service d’urologie, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, AP–HP, 75015 Paris, France

Reçu le 7 août 2018 ; accepté le 8 août 2018

Disponible sur Internet le 27 octobre 2018

* Auteur correspondant. Service d’urologie et transplantation rénale, CHU Lapeyronie, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Adresse e-mail : t-murez@chu-montpellier.fr (T. Murez).

MOTS CLÉS

Cancer du testicule ;
Orchidectomie ;
Radiothérapie ;
Chimiothérapie ;
BEP ;
Curage ganglionnaire rétro péritonéal

Résumé

Objectif. — Mise à jour des recommandations de prise en charge des tumeurs germinales du testicule.

Matériel et méthodes. — Revue exhaustive de la littérature effectuée sur Pubmed depuis 2016 concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des tumeurs germinales du testicule (TGT), et la tolérance des traitements. Le niveau de preuve des références a été évalué.

Résultats. — Le bilan initial d'un patient atteint d'une tumeur germinale du testicule repose sur un bilan clinique, biologique par le dosage de marqueurs sériques (AFP, hCG totale, LDH) et radiologique (échographie scrotale et tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne). L'orchidectomie totale par voie inguinale est la première étape thérapeutique : elle permet le diagnostic histologique, définit le stade local et les facteurs de risque évolutifs pour les stades I. Pour les patients atteints d'un séminome pur de stade I, le faible risque évolutif compris entre 15 et 20 % fait privilégier la surveillance chez des patients compliant ; la chimiothérapie adjuvante par carboplatine AUC 7 est une option ; les indications de radiothérapie lomboaortiques sont limitées. Pour les patients atteints d'une TGNS de stade I, différentes options sont envisageables entre une surveillance ou une stratégie adaptée au risque (surveillance ou 1 cycle de BEP en fonction de la présence ou non d'emboles vasculaires au sein de la tumeur). Le curage ganglionnaire rétropéritonéal de stadification a une place très limitée. Le traitement des TGT métastatiques est une chimiothérapie par BEP en l'absence de contre-indication à la bléomycine dont le nombre de cycles est défini selon les groupes pronostiques de l'IGCCCG. La radiothérapie lomboaortique est encore un standard dans les stades IIA des tumeurs germinales séminomateuses. À l'issue de la chimiothérapie, l'évaluation de la taille des masses résiduelles doit être réalisée par un scanner TAP pour les TGNS : un curage ganglionnaire rétropéritonéal est recommandé pour toute masse résiduelle supérieure à 1 cm de petit axe, ainsi que l'exérèse de tous les autres sites métastatiques. Pour les TGS, une réévaluation par TEP-18FDG est nécessaire pour les masses résiduelles > 3 cm pour préciser ou non l'indication chirurgicale. La chirurgie reste rare dans ces situations.

Conclusion. — Le respect des recommandations de prise en charge des TGT permet d'obtenir un taux de survie spécifique excellent de 99 % pour les stades I et de 85 % pour les stades métastatiques.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Testicular neoplasms;
Orchiectomy;
Radiotherapy;
PEB chemotherapy;
Retroperitoneal
lymphadenectomy

Summary

Objective. — To update French guidelines concerning testicular germ cell cancer.

Methods. — Comprehensive Medline search between 2016 and 2018 upon diagnosis, treatment and follow-up of testicular germ cell cancer and treatments toxicities. Level of evidence was evaluated.

Results. — Testicular Germ cell tumor diagnosis is based on physical examination, biology tests (serum tumor markers AFP, hCGt, LDH) and radiological assessment (scrotal ultrasound and chest, abdomen and pelvis computerized tomography). Total inguinal orchidectomy is the first-line treatment allowing characterization of the histological type, local staging and identification of risk factors for micrometastases. In case of several therapeutic options, one must inform his patient balancing risks and benefits. Surveillance is usually chosen in stage I seminoma compliant patients as the evolution rate is low between 15 to 20%. Carboplatin AUC7 is an alternative option. Radiotherapy indication should be avoided. In stage I non-seminomatous patients, either surveillance or risk-adapted strategy can be applied. Staging retroperitoneal lymphadenectomy has restricted indications. Metastatic germ cell tumors are usually treated by PEB chemotherapy according to IGCCCG prognostic classification. Lombo-aortic radiotherapy is still a standard treatment for stage IIA. Residual masses should be evaluated by biological and radiological assessment 3 to 4 weeks after the end of chemotherapy. Retroperitoneal lymphadenectomy is advocated for every non-seminomatous residual mass more than one cm. 18FDG uptake should be evaluated for each seminoma residual mass more than 3 cm.

Conclusions. — A rigorous use of classifications is mandatory to define staging since initial diagnosis. Applying treatments based on these classifications leads to excellent survival rates (99% in CSI, 85% in CSII+).

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

Abréviations

| | |
|-----------|--|
| TGT | tumeur germinale testiculaire |
| TGS | tumeur germinale séminomateuse |
| TGNS | tumeur germinale non séminomateuse |
| TGm | tumeur germinale métastatique |
| NGIS | néoplasie germinale in situ |
| TDM | tomodensitométrie |
| IRM | imagerie par résonance magnétique |
| AFP | alpha foeto protéine |
| LDH | lactico-deshydrogénase |
| hCGt | gonadotrophine chorionique humaine totale |
| TEP-18FDG | tomographie à émission de positons au 18-fluoro desoxy glucose |
| IGCCCG | international germ cell collaborative consensus group |

Préambule

Les grades des niveaux de preuve des recommandations sont désormais symbolisés par un code couleur comme expliqué ci-dessous :

| Recommandations | Grade |
|---|-------|
| Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A | |
| Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B | |
| Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C | |

Introduction

Épidémiologie

Les tumeurs malignes du testicule sont dans 98 % des cas des tumeurs germinales (TG), réparties en TG séminomateuse pure (TGS) et TG non séminomateuse (TGNS) dans 55 et 45 % des cas [1].

Les tumeurs germinales (TG) sont rares avec 2317 nouveaux cas en France en 2012 [2]. Une augmentation supplémentaire estimée de 28 % est attendue d'ici 2025 [3].

Le pic d'incidence se situe entre 30 et 34 ans [2], les séminomes se déclarant plus tardivement, vers 39 ans en moyenne.

Facteurs de risque

Certains facteurs de risque de TG sont consensuels [4] : syndrome de dysgénésie testiculaire (cryptorchidie, hypospadias, hypo- ou infertilité), antécédent personnel ou familial (1^{er} degré) de TG, atrophie testiculaire (< 12 mL). D'autres sont discutés comme la consommation intense de cannabis [5], les pesticides, les solvants organiques, la morphométrie.

Les microlithiases testiculaires ne doivent pas être considérées comme un facteur de risque, mais leur association à des facteurs de risque connus peut conduire à une surveillance échographique semestrielle ou annuelle et aboutir à une confrontation histologique en cas de lésion focale [6].

Diagnostic et évaluation pré-thérapeutique

Symptômes et contexte clinique

Les TG sont le plus souvent diagnostiquées devant des symptômes locaux : palpation d'une masse scrotale, dure, asymptomatique, parfois au décours d'un épisode douloureux. Il n'y a pas de latéralité préférentielle. L'atteinte bilatérale synchrone est exceptionnelle. La maladie est localisée dans 60–70 % des cas.

Dans moins de 5 % des cas, le diagnostic sera évoqué devant des symptômes régionaux ou généraux : douleur ou masse abdominale, détresse respiratoire, gynécomastie, ganglion de Troisier [7].

Examens paracliniques

Marqueurs tumoraux sériques

Le dosage de 3 marqueurs sériques est recommandé systématiquement avant et après orchidectomie pour leurs valeurs respectivement diagnostique et pronostique. Des marqueurs négatifs n'éliminent pas le diagnostic. C'est leur valeur postopératoire qui est à la base des classifications pronostiques.

L'interprétation de leur cinétique nécessite la connaissance de leur demi-vie :

- **l'alpha-foeto-protéine (AFP)** est principalement produite par les tumeurs vitellines et le carcinome embryonnaire. Elle n'est pas sécrétée par le séminome ou le choriocarcinome. Sa demi-vie est de 5–7 jours. Elle n'est pas spécifique et peut être retrouvée en oncologie digestive (carcinome hépatocellulaire, pancréas, estomac) et dans certaines hépatopathies non tumorales ;
- **la gonadotrophine chorionique humaine totale (hCGt)** est systématiquement sécrétée par le choriocarcinome mais peut être retrouvée dans certains carcinomes embryonnaires et dans 10–20 % des séminomes. Sa demi-vie est de 24–36 heures. Son dosage peut apparaître élevé en cas d'élévation de la sous-unité β de la LH ou de production pituitaire de β hCG. Les classifications pronostiques reposent sur la valeur du dosage des hCG totales ;
- **les lactates déshydrogénases (LDH)** sont non spécifiques et corrélées au turn-over cellulaire et au volume tumoral.

La persistance de marqueurs élevés après orchidectomie sans lésion décelable au scanner peut indiquer la présence d'une maladie micro-métastatique et nécessite une évaluation de la cinétique des marqueurs et une réévaluation scannographique avant décision d'une chimiothérapie.

Lorsqu'une chimiothérapie est indiquée pour métastase, l'évaluation des marqueurs en début de traitement est indispensable à une classification précise selon l'IGCCCG.

Autres examens biologiques

Suivant le contexte, des dosages hormonaux (dont la testostéronémie, l'estradiolémie, les dosages sériques de FSH et LH) peuvent être proposés.

De nouveaux biomarqueurs prometteurs sont en cours d'évaluation, comme les dosages sériques de micro-ARN (notamment miR-371a-3p [8]) lorsque le plateau technique s'y prête (PCR).

Imagerie scrotale

L'échographie scrotale est recommandée systématiquement, permettant de distinguer les lésions intra- et extra-testiculaires, et d'évoquer certaines lésions bénignes, avec une sensibilité > 95 % lorsqu'elle est couplée à l'examen clinique [9]. L'aspect échographique peut être évocateur de TGNS, volontiers plus hétérogène que les TGS [10].

L'IRM scrotale peut être utile dans les cas d'échographie équivoque, pour aider à déterminer la malignité avec une sensibilité, spécificité, précision respectivement de 100 %, 87,5 %, 92,8 %. Il s'agit habituellement d'une lésion hypo-intense en T2 avec un isosignal T1 [11].

Imagerie abdomino-pelvienne et thoracique

Le scanner abdomino-pelvien est systématiquement recommandé pour l'évaluation du stade ganglionnaire rétro-péritonéal. Sa sensibilité est de 70–80 % pour une cible seuil définie à 8–10 mm. Il permet également la détection d'éventuelles métastases viscérales [9,11].

L'IRM abdominale peut être réalisée pour l'évaluation ganglionnaire en cas de contre-indication au scanner injecté ou de refus du patient de l'irradiation [12], avec un résultat équivalent au scanner dans une équipe entraînée.

Le scanner thoracique est l'examen le plus sensible pour la détection des métastases pulmonaires ou des adénopathies médiastinales. Sa spécificité est réduite par le taux de faux positifs (micronodules pulmonaires non spécifiques) [11].

Autres modalités d'imagerie

L'imagerie cérébrale (TDM ou IRM) est recommandée en cas de symptômes neurologiques et chez les sujets à risque : choriocarcinome, mauvais pronostic selon l'IGCCCG (10 % de lésions cérébrales), métastases pulmonaires étendues, tumeur non séminomateuse primitive du médiastin antérieur. Seuls 1–2 % des patients présenteront des métastases cérébrales mais elles sont identifiées chez 40 % des patients décédant d'une maladie évolutive [13].

La TEP-18FDG n'est pas recommandée dans le bilan de stadification initiale des TG. Ses faux-négatifs comprennent le tératome mature et les adénopathies infra-centimétriques [10,11].

Les autres examens d'imagerie (scintigraphie osseuse, échographie hépatique...) seront proposés en fonction du contexte clinique.

| Recommandations | Grade |
|---|-------|
| Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A | |
| Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B | |
| Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C | |

Diagnostic anatomo-pathologique

Place des biopsies testiculaires

La biopsie percutanée des TG du testicule est proscrite.

En cas de doute diagnostic, une orchidectomie partielle par voie inguinale pourra être discutée, notamment en cas de tumeur de petite taille et/ou non palpable. L'analyse extemporanée peut alors éviter l'orchidectomie totale pour tumeur bénigne [14].

Les biopsies du testicule controlatéral à la TG (réalisées par voie inguinale) ne sont pas systématiquement recommandées du fait de leur balance bénéfice-risque. La morbidité est de l'ordre de 3 %. Elles peuvent être discutées pour les patients à risque à savoir les sujets jeunes porteurs de microlithiasis et présentant au moins un facteur de risque de TG (cf Introduction/Facteurs de risque) [15].

Aspects chirurgicaux – orchidectomie

L'orchidectomie élargie par voie inguinale est le traitement local de référence des TG du testicule. En cas de volume métastatique important et/ou symptomatique, la chimiothérapie sera le premier traitement. L'orchidectomie devra être réalisée ensuite, révélant la persistance de TG testiculaire viable dans 51,4 % des cas, composée dans 30,4 % des cas de tératome [16].

L'abord inguinale est impératif pour respecter le drainage lymphatique et permettre la ligature première du cordon à l'orifice inguinal interne. Une suture non résorbable permettra son identification en cas de curage ganglionnaire rétropéritonéal dont il est la limite inférieure.

Une prothèse testiculaire pourra être proposée dans le même temps ou à distance.

En l'absence de doute diagnostic de TG, l'orchidectomie partielle par voie inguinale ne sera recommandée qu'en cas de testicule unique ou de tumeurs bilatérales synchrones. Ses indications sont restrictives : fonction endocrine normale, volume tumoral < 30 % du volume gonadique, diamètre de la tumeur < 2 cm. Des biopsies de pulpe en territoire sain seront pratiquées à la recherche de néoplasie germinale *in situ* (NGIS).

Analyse et compte-rendu histo-pathologique

Le diagnostic définitif repose sur l'analyse de la pièce d'orchidectomie.

Les caractéristiques macroscopiques doivent y figurer : côté, taille du testicule, plus grand axe tumoral, aspect de l'épididyme, du cordon et de la vaginale, multifocalité. L'échantillonnage doit porter sur : toutes les zones macroscopiquement suspectes (un prélèvement par cm de lésion si elle est homogène), comportant également du parenchyme sain, le hile testiculaire, l'albuginée, l'épididyme, ainsi que des sections proximales et distales du cordon.

L'analyse microscopique doit définir le type histologique selon la classification OMS 2016 [17] et préciser l'infiltration lympho-vasculaire ; l'atteinte de l'albuginée, de la vaginale, du rete testis, de l'épididyme et du cordon spermatique ; la présence de NGIS. L'analyse immunohistochimique est recommandée en cas de doute.

Stadification

Classification TNM et des marqueurs tumoraux sériques

La classification TNM est établie à partir de l'analyse histologique et du bilan d'extension. Elle a été mise à jour en 2017 [18] (Tableau 1).

La classification des marqueurs repose sur le dosage post-opératoire dans les formes localisées et à J1 du premier cycle dans les formes métastatiques (Tableau 2).

Classification AJCC

La classification AJCC [19] est une agrégation de la classification 2009 de la TNM. Sa définition est indispensable à la prise en charge thérapeutique (Tableau 3).

Tableau 1 Classification TNM 2017.

Tumeur primitive – pT (suffixe *m* en cas de tumeurs multiples synchrones)

| | |
|-------------------|---|
| pTx | Non évaluables |
| pT0 | Pas de tumeur primitive identifiée |
| pTis | Néoplasie germinale <i>in situ</i> |
| pT1 | Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) sans invasion lymphovasculaire |
| pT1a ^a | < 3 cm |
| pT1b ^a | ≥ 3 cm |
| pT2 | Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) avec invasion lymphovasculaire au sein du testicule ou du cordon OU |
| | Tumeur envahissant les tissus mous du hile ou l'épididyme ou pénétrant le feuillet viscéral de la vaginale sur l'albuginée avec ou sans invasion lymphovasculaire |
| pT3 | Tumeur envahissant le cordon spermatique par continuité (un envahissement discontinu serait considéré d'origine lymphovasculaire et relèverait d'un stade M1) |
| pT4 | Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion lymphovasculaire |

Ganglions rétropéritonéaux – classification clinique cN (suffixe *sn* en cas d'identification par sentinelle ou *f* en cas d'identification par cytoponction/biopsie)

| | |
|-----|---|
| cNx | Non évaluables |
| cN0 | Pas de ganglion pathologique |
| cN1 | Ganglion pathologique unique ou multiples, tous ≤ 2 cm de grand axe |
| cN2 | Ganglion pathologique unique ou multiples, un au moins > 2 cm mais aucun ≤ 5 cm |
| cN3 | Ganglion pathologique > 5 cm de grand axe |

Ganglions rétropéritonéaux – classification anatomopathologique Pn (suffixe *sn* en cas d'identification par sentinelle ou *f* en cas d'identification par cytoponction/biopsie)

| | |
|-----|---|
| pNx | Non évaluables |
| Pn0 | Pas de ganglion pathologique |
| Pn1 | Ganglion pathologique unique ≤ 2 cm de grand axe OU ≤ 5 ganglions tous ≤ 5 cm |
| Pn2 | Ganglion pathologique unique > 2 cm mais ≤ 5 cm OU > 5 ganglions tous ≤ 5 cm OU extension extra-ganglionnaire |
| Pn3 | Ganglion pathologique > 5 cm de grand axe |

Métastases à distance

| | |
|-----|---|
| Mx | Non évaluables |
| M0 | Absence de métastase |
| M1a | Métastases pulmonaires et ganglions en dehors du rétropéritoine |
| M1b | Autres sites métastatiques |

^a La subdivision T1a/b ne s'applique qu'aux TGS.

Tableau 2 Stadification des marqueurs tumoraux sériques.

| | | | | |
|----|--------------------------------|----|-------------|-------------|
| Sx | Non évaluables | | | |
| S0 | Dans les limites de la normale | | | |
| | LDH (UI/L) | | hCGt (UI/L) | AFP (ng/mL) |
| S1 | < 1,5 N | ET | < 5000 | < 1000 |
| S2 | 1,5–10 N | OU | 5000–50 000 | 1000–10 000 |
| S3 | > 10 N | OU | > 50 000 | > 10 000 |

Tableau 3 Classification AJCC 2009.

| <i>Stade 0</i> | <i>pTis</i> | <i>N0</i> | <i>M0</i> | <i>S0</i> |
|---|-------------|-----------|-----------|-----------|
| <i>Stade I – formes macroscopiquement localisées</i> | | | | |
| Stade IA | pT1 | N0 | M0 | S0 |
| Stade IB | pT2–pT4 | N0 | M0 | S0 |
| Stade IS | Tous pT | N0 | M0 | S1–S3 |
| <i>Stade II – atteinte ganglionnaire rétropéritonéale</i> | | | | |
| Stade IIA | Tous pT | N1 | M0 | S0–1 |
| Stade IIB | Tous pT | N2 | M0 | S0–1 |
| Stade IIC | Tous pT | N3 | M0 | S0–1 |
| <i>Stade III – atteinte métastatique</i> | | | | |
| Stade III | Tous pT | Nx | M1 | Sx |
| Stade IIIA | Tous pT | Nx | M1a | S0–1 |
| Stade IIIB | Tous pT | N1–N3 | M0 | S2 |
| Stade IIIC | Tous pT | Nx | M1a | S2 |
| | Tous pT | N1–N3 | M0 | S3 |
| | Tous pT | Nx | M1a | S3 |
| | Tous pT | Nx | M1b | Sx |

Classifications pronostiques

Stades localisés

Dans les stades localisés, les facteurs pronostiques sont utilisés pour définir la stratégie thérapeutique adjuvante adaptée au risque.

Dans les TGS, le grand axe tumoral > 4 cm et l'invasion du rete testis ont été considérés comme facteurs de risque de récidive [20] mais seule la taille tumorale a été confirmée significative lors d'une analyse ultérieure. Il n'existe pas de seuil mais un risque proportionnel à la taille de la tumeur, variant de 9 % pour 1 cm à 26 % pour 9 cm [21]. D'autres études prospectives ont récemment retenu les deux critères historiques, ne permettant pas d'éliminer définitivement l'atteinte du rete testis [22].

Dans les TGNS, l'invasion lymphovasculaire (ILV) est le seul facteur prédictif de récidive (jusqu'à 50 %) en analyse multivariée. Le pourcentage élevé (> 50 %) de carcinome embryonnaire et l'index de prolifération peuvent être considérés comme facteurs de risque additionnels [23].

Stades métastatiques

Dans les formes métastatiques, le groupe collaboratif international sur les tumeurs germinales (IGCCCG) a établi en 1997 une classification fondée sur les caractéristiques du site primitif de la tumeur, le taux des marqueurs et les sites métastatiques [24]. La classification définitive fait appel au dosage des marqueurs à J1 du premier cycle et définit le nombre de cycles de chimiothérapie.

Une nouvelle classification devrait être publiée d'ici quelques mois par le groupe collaboratif international ([Tableau 4](#)).

Prise en charge thérapeutique

Préservation de la fertilité

Seuls 50 % des patients se présentant pour cryoconservation dans un contexte de tumeur germinale ont une concentration de spermatozoïdes normale [25]. Différentes hypothèses étiologiques sont proposées parmi : syndrome de dysgénésie testiculaire, effets systémiques, endocriniens, immuns, troubles du développement testiculaire [26].

Le nombre de cycles de chimiothérapie et la réalisation d'un curage rétropéritonéal seraient des facteurs prédictifs pour la fertilité post-thérapeutique. Le taux d'éjaculation rétrograde rapporté étant respectivement de 1–9 %, 11–29 % et 75 % respectivement après curage de stadification, de masses résiduelles avec et sans préservation nerveuse [26]. Une étude prospective menée auprès des CECOS rapporte une altération de la numération et de la motilité spermatocytaire associée à un taux plus élevé d'aneuploidie chez les patients traités par TG pendant 1 an après radiothérapie et 2 ans après chimiothérapie [27].

La cryoconservation de sperme au CECOS est recommandée, idéalement avant l'orchidectomie et impérativement avant toute chimiothérapie, radiothérapie, ou chirurgie rétro-péritonéale. Elle a une valeur médico-légale.

Tableau 4 Classification pronostique IGCCCG des formes métastatiques.

| Groupe de bon pronostic | | | |
|-----------------------------------|---|---|--|
| TGNS | Primitif testiculaire ou rétropéritonéal ET Absence de métastases viscérales non pulmonaires | | |
| TGS | ET S1 Tout primitif germinal ET Absence de métastases viscérales non pulmonaires ET AFP normale, quel que soit le taux d'hCGt et de LDH | 90 % des cas de TGS SSP à 5 ans 82 % SG à 5 ans 86 % | |
| Groupe de pronostic intermédiaire | | | |
| TGNS | Primitif testiculaire ou rétropéritonéal ET Absence de métastases viscérales non pulmonaire | 28 % des cas de TGNS SSP à 5 ans 75 % SG à 5 ans 80 % | |
| TGS | ET S2 Tout primitif germinal ET Atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire ET AFP normale, tous niveaux d'hCGt et de LDH | 10 % des cas de TGS SSP à 5 ans 67 % SG à 5 ans 72 % | |
| Groupe de mauvais pronostic | | | |
| TGNS | Primitif médiastinal OU Atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire OU S3 | 16 % des cas de TGNS SSP à 5 ans 41 % SG à 5 ans 48 % | |
| TGS | Non applicable | | |

Concertation pluridisciplinaire

La présentation des dossiers de TG est recommandée de façon systématique après orchidectomie, et dans certains cas douteux avant chirurgie.

Traitement des TG testiculaires de stade I

Néoplasie germinale in situ

Le traitement de la NGIS isolée chez un patient possédant un testicule controlatéral fonctionnel et sain est l'orchidectomie [28].

Si l'orchidectomie ne peut être considérée (patient monorchide) par la RCP, la radiothérapie scrotale par 16 à 20 Gy en fractions de 2 Gy permet de l'éradier [28]. Une dose minimale de 18 Gy a pu être recommandée [29]. Elle induit une infertilité et parfois un hypogonadisme [28].

En l'absence de traitement de la NGIS (totalisation d'orchidectomie ou radiothérapie scrotale), le risque de nouvelle TG à 5 ans est de l'ordre de 50 % [28]. Une présentation claire du risque encouru à moyen terme permettra au patient de peser la balance entre le bénéfice d'un traitement complémentaire différé pour désir de paternité et le risque de s'exposer à une nouvelle lésion.

TGS de stade I (IA/IB)

Les TGS de stade I sont caractérisées par une normalisation des marqueurs tumoraux sériques (hCGt, AFP, LDH) après l'orchidectomie et par un scanner TAP ne mettant pas en évidence de lésion secondaire. Le scanner est parfois doux pour des éléments ganglionnaires évoquant un stade II : la répétition de l'examen après 6–8 semaines aide alors au choix du traitement adjuvant.

Surveillance

Les études de surveillance systématique des séminomes de stade I objectivent un taux de récidive à 5 ans de 17,7 % [30]. Les récidives sont très majoritairement de bon pronostic, en situation sous-diaphragmatique. Jusqu'à 70 % des récidives sont de faible volume et peuvent être traitées par radiothérapie seule plutôt que par chimiothérapie adaptée au groupe pronostique IGCCCG [31].

Le taux de récidive des séminomes de faible risque (cf Diagnostic/Stadification/Classifications pronostiques/Stades localisés) est de l'ordre de 6 %. La surveillance semble donc de première indication, sous réserve d'une compliance parfaite du patient [32]. La survie spécifique et globale des TGS de stade I surveillés dans des centres experts est > 99 % [33].

Chimiothérapie adjuvante par carboplatine

La chimiothérapie adjuvante repose sur un cycle unique de carboplatine AUC7 (pas d'AMM dans cette indication). Un cycle de carboplatine AUC7 n'est pas inférieur à une radiothérapie adjuvante (20 Gy, lombo-aortique), en termes de taux de récidive (5 % vs 4 %), de délai de récidive et de survie spécifique avec un recul médian de 5 ans [34].

Si la toxicité aiguë est très faible, les effets secondaires à long terme de cette chimiothérapie ne sont pas encore connus.

Radiothérapie

Le protocole recommandé est une irradiation lombo-aortique exclusive à la dose de 20 Gy. Il réduit le taux de récidive à 4 % [35]. La réduction du champ en para-aortique exclusif permet une diminution de la toxicité aiguë et des troubles éjaculatoires, au prix d'une faible augmentation du risque de récidive iliaque.

Le taux d'effets secondaires à long terme (< 2 %) et le risque de second cancer doivent limiter les indications à des cas particulier [36]. La radiothérapie adjuvante ne doit pas être proposée en première intention chez les jeunes patients.

Indication

Une attitude de surveillance de tous les patients traités pour une TGS de stade I serait licite devant un risque global de rechute ganglionnaire de 17,7 %.

Cependant, ce risque peut augmenter jusqu'à 26 % selon la taille de la tumeur initiale [21]. Une stratégie adaptée au risque peut alors être adoptée, discutant un cycle adjuvant de carboplatine AUC7 dans les TGS de haut risque.

Quelle que soit la stratégie retenue, le taux de survie spécifique et globale est proche de 100 %.

La stratégie thérapeutique sera discutée en RCP et le patient devra recevoir l'information concernant l'ensemble des options thérapeutiques en présentant leur balance bénéfice-risque. Il s'agit d'une décision partagée avec le patient.

| Grade des recommandations de prise en charge des TGS stade I | Grade |
|--|-------|
| La surveillance est l'option recommandée en cas de compliance du patient | |
| Aucun traitement adjuvant n'est recommandé dans les formes de faible risque | |
| La chimiothérapie par 1 cycle de carboplatine AUC7 est l'option recommandée en cas d'indication de traitement adjuvant | |
| La radiothérapie lombo-aortique n'est pas recommandée en première intention en cas de traitement adjuvant | |

TGNS de stade I (IA/IB)

Surveillance

La surveillance systématique des TGNS de stade I s'accompagne d'un taux de survie spécifique à 15 ans de 99,1 % [37].

Néanmoins elle expose à un risque de récidive global de 19 %, variant de 14 à 44 % selon l'absence ou la présence de l'ILV [38]. Ces rechutes nécessitent une chimiothérapie associée à un curage de masses résiduelles. L'évolution survient dans 80 % des cas la première année, 12 % la seconde, 6 % la troisième, 1 % la quatrième et cinquième. Il s'agit d'une forme de bon pronostic IGCCCG dans 94 % des cas.

Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante par 2 cycles de BEP, introduite dans les années 90, avait montré une réduction du taux de récidive à moins de 3 % (suivi moyen 7,9 ans) pour des TGNS de stade I de haut risque [39]. La toxicité à moyen terme est faible et la fertilité des patients peu altérée. Les toxicités à très long terme ne sont pas rapportées dans la littérature.

Un cycle unique de BEP a prouvé sa supériorité par rapport au curage de stadification en termes de réduction des récidives dans une cohorte de TGNS de stade I comprenant 43 % de haut risque (Survie sans progression à 2 ans 99,4 % vs 91,8 % ; HR 7,9) [40]. Les données du SWENO-TECA rapportent un taux de récidive des TGNS de stade I de haut risque après 1 BEP de 3,4 % après un suivi médian de 8,1 ans [41]. Les données à long terme manquent mais les effets secondaires dose-dépendants sont limités ce qui augmente le rapport bénéfice risque de la chimiothérapie adjuvante.

En cas de décision d'une chimiothérapie adjuvante un cycle de BEP semble être la meilleure option.

Curage rétropéritonéal de stadification

Vingt à 30 % des patients porteurs d'une TGNS stade I présentent en fait une atteinte rétropéritonéale pathologique (stade II) parmi lesquels 30 % environ récidiveront sans chimiothérapie adjuvante. Dix pour cent des patients de stade I pathologique auront une évolution métastatique à distance [42].

Les critères de risque de récidive après curage, et donc les indications de chimiothérapie, sont aujourd'hui mal définis (emboles, carcinome embryonnaire dominant, effraction capsulaire étendue) et peu applicables en pratique clinique.

L'infériorité du curage exclusif face à un cycle unique de BEP appelle à la réduction des indications (térotome pur, contingent extra-gonadique associé). En cas de réalisation de celui-ci, la limitation de la morbidité implique l'expertise du curage rétropéritonéal, des limites du territoire de curage modifié, de la préservation des branches nerveuses sympathiques donnant naissance au plexus hypogastrique supérieur.

Indication

La surveillance systématique des TGNS de stade I peut être appliquée sous réserve de l'information complète du patient vis-à-vis du risque de récidive (jusqu'à 44 % dans les formes de haut risque) motivant des traitements complémentaires de rattrapage plus morbides que le traitement adjuvant [37].

| Grades des recommandations de prise en charge des TGNS de stade I | Grade |
|---|--|
| La stratégie de traitement adaptée au risque (lié à l'ILV) ou la surveillance sans stratification du risque sont des options recommandées. | |
| Le patient doit recevoir l'information concernant les attitudes systématiques ou adaptées au risque, avec une présentation des bénéfices et risques des différentes options. | |
| | <p>La surveillance est l'option recommandée en cas de compliance du patient</p> <p>Si les conditions de surveillance rapprochée ne sont pas réunies, la chimiothérapie adjuvante par 1 cycle de BEP est l'option recommandée.</p> |
| | <p>La chimiothérapie adjuvante par 1 cycle de BEP est l'option recommandée étant donné sa supériorité prouvée sur le curage de stadification. Le patient doit recevoir une information concernant les avantages et risques d'un cycle par rapport à 2.</p> |
| | <p>En cas d'inéligibilité à la chimiothérapie, la surveillance est l'option recommandée.</p> |
| Stratégie adaptée au risque | <p>Le curage de stadification doit être réservé à des cas sélectionnés, dans des centres experts avec préservation nerveuse. Après curage, un stade II pathologique doit faire discuter une surveillance ou une chimiothérapie adjuvante.</p> |
| En cas de récidive, et quelle que soit l'option thérapeutique initiale, le traitement consistera en 3 ou 4 cycles de BEP selon la classification IGCCCG, suivis d'un éventuel curage de masses résiduelles. | |

À l'inverse, la stratégie peut être adaptée au risque lié à la présence de l'ILV (Fig. 1) :

- en cas de TGNS de stade I de faible risque, le taux de récidive de 14 % fait de la surveillance une option de choix ;

- en cas de TGNS de stade I de haut risque, le taux de récidive de 44 % fait privilégier la chimiothérapie adjuvante par 1 BEP.

Quelle que soit la stratégie retenue, le taux de survie spécifique et globale est proche de 99 % [37,41].

La stratégie thérapeutique sera discutée en RCP et le patient devra recevoir l'information concernant l'ensemble des options thérapeutiques en présentant leur balance bénéfice-risque.

Traitement des TG testiculaires de stade métastatique

Stade IS

Stade IS
Le stade IS correspond aux patients sans lésion décelable au scanner TAP, dont le taux de marqueurs ne diminue pas selon la demi-vie ou augmente après l'orchidectomie.

Cette situation est évocatrice de maladie micrométastatique, si le testicule controlatéral est sain et qu'il n'existe pas de diagnostic différentiel à l'élévation non spécifique du marqueur. La littérature des curages systématiques de stadification rapporte un stade II pathologique dans 87% de ces cas.

Le traitement est celui d'une TGm de bon pronostic.

TGS métastatiques (TGSm)

TGS_m de faible volume (IIA–IIB < 3 cm)

Le diagnostic d'une forme métastatique de faible volume de séminome (notamment stade IIA, ≤ 2 cm) est difficile, surtout dans un contexte de marqueurs tumoraux normaux. Le traitement ne doit être initié qu'en cas de certitude diagnostique, ce qui peut impliquer une réévaluation par scanner à 6–8 semaines ou une biopsie.

Des études de combinaisons thérapeutiques sont en cours pour limiter la morbidité dans ce contexte.

La radiothérapie est recommandée pour :

- pour les stades IIA : 30 Gy en crosse de hockey ;
 - pour les stades IIB : 30 Gy en crosse de hockey intégrant les adénopathies pathologiques avec une marge de sécurité de 1–1.5 cm, et un boost de 6 Gy sur la zone pathologique.

Le taux de survie sans récidive est respectivement de 92 et 90 % [43].

La chimiothérapie (3 BEP ou 4 EP en cas de contre-indication à la Bléomycine) est une alternative, avec un profil de toxicité différente.

Une méta-analyse de qualité évoquait une efficacité comparable avec davantage de toxicités aiguës après chimiothérapie et tardives après radiothérapie (digestive, seconds cancers) [44]. Les toxicités semblaient davantage défavorables à la radiothérapie dans les stades IIB de haut volume. Aucune étude randomisée n'a comparé chimiothérapie et radiothérapie dans cette indication.

TGS_m avancées (IIB > 3 cm–IIC–III)

Les données de la littérature concernant le séminome métastatique ont des limites.

Les patients traités pour TGSm avancée du groupe bon pronostic IGCCCG doivent recevoir une chimiothérapie par 3 BEP ou 4 EP (en cas de contre-indication à la bléomycine). Le taux de survie spécifique rapporté après 4 EP dans cette situation est proche de 100 % [45].

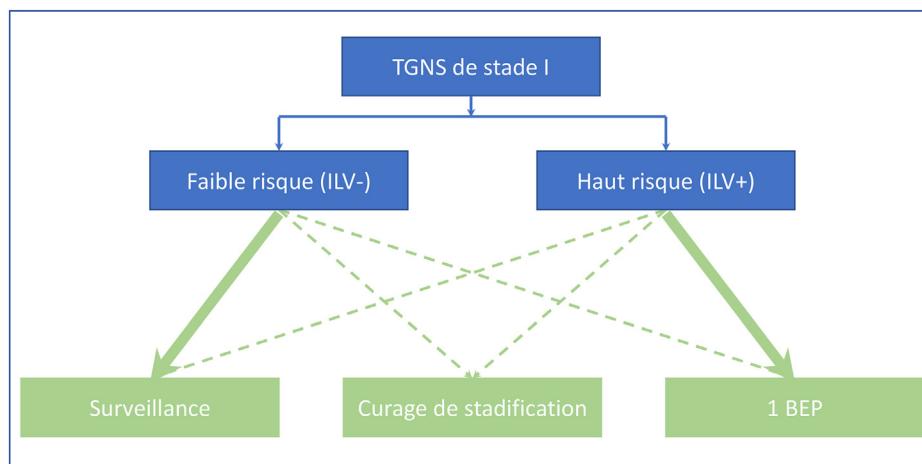


Figure 1. Stratégie de prise en charge des TGNS de stade 1 adaptée au risque.

Les patients traités pour TGSm avancée du groupe pronostic intermédiaire IGCCCG doivent recevoir une chimiothérapie par 4 BEP, par extrapolation de la pratique des TGNSm, alors qu'aucun essai randomisé n'a ciblé cette population. Le taux de survie sans récidive rapporté après 4 VIP dans cette situation est de 83 % [45].

| Stade | Recommandation | Grade |
|-----------------------|--|-------|
| TGSm de faible volume | Les patients doivent recevoir une information concernant la balance bénéfice-risque de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans les stades IIA et IIB de faible volume. | |
| | Lorsque la chimiothérapie est retenue, 3BEP ou 4 EP procurent le même niveau de contrôle carcinologique. | |
| TGSm avancée | A partir des stade IIB de haut volume, le choix du protocole de chimiothérapie repose sur le groupe pronostic IGCCCG, selon les mêmes modalités que les TGNS. | |

TGNS métastatiques (TGNSm)

TGNSm du groupe IGCCCG bon pronostic

Le traitement recommandé des TGNSm du groupe bon pronostic IGCCCG repose sur 3 cycles de BEP ou 4 cycles d'EP en cas de contre-indication à la bléomycine [46]. Le mode d'administration du BEP repose sur un cycle tous les 21 jours :

| | | |
|----------------|-----------------------|-----------|
| (B) Bléomycine | 30 mg | J1–J8–J15 |
| (E) Etoposide | 100 mg/m ² | J1 à J5 |
| (P) Cisplatine | 20 mg/m ² | J1 à J5 |

Dans le cas particulier des TGNSm du groupe bon pronostic IGCCCG de stade IIA, un curage ganglionnaire ou une surveillance peuvent être discutés s'il existe un doute diagnostique (absence d'élévation des marqueurs).

En cas de surveillance, la biologie et l'imagerie seront répétées à 6 semaines. La stabilité ou la croissance des cibles, associée à des marqueurs toujours normaux orientera vers le tératome et indiquera un curage [47]. Il ne faudra pas méconnaître l'exceptionnelle possibilité d'un carcinome embryonnaire pur dont l'évolution rapide nécessite une chimiothérapie première.

En cas de curage ganglionnaire, une chimiothérapie adjuvante par 2 BEP [48] doit être discutée en présence de critères histopronostiques défavorables (nombre de ganglions envahis, rupture capsulaire). Le taux de rémission complète est de 98 % [48].

Dans le cas particulier des suspicions de récidive de stade IIA à marqueurs négatifs après 2 ans du diagnostic initial, une biopsie radio-guidée doit être considérée pour affirmer le diagnostic.

TGNSm du groupe IGCCCG pronostic intermédiaire

Le traitement recommandé des TGNSm du groupe IGCCCG pronostic intermédiaire repose sur 4 cycles de BEP.

En cas de contre-indication à la bléomycine, les patients seront traités par 4 cycles de VIP tous les 21 jours :

| | | |
|----------------|----------------------|---------|
| (V) Etoposide | 75 mg/m ² | J1 à J5 |
| (I) Ifosfamide | 1,2 g/m ² | J1 à J5 |
| (P) Cisplatine | 20 mg/m ² | J1 à J5 |
| Mesna | 1,5 g/m ² | J1 à J5 |

TGNSm du groupe IGCCCG mauvais pronostic

Les patients atteints d'une TGNSm de mauvais pronostic selon l'IGCCCG doivent recevoir un premier cycle de BEP. La décroissance des marqueurs selon leur demi-vie doit être évaluée entre le J18 et le J21 du 1^{er} cycle. En cas de décroissance insuffisante, la survie est diminuée [49]. Un outil dédié au calcul de la décroissance est disponible : <https://www.gustaveroussy.fr/calculation-tumor/>.

En cas de décroissance favorable, les patients doivent recevoir 3 cycles de chimiothérapie supplémentaire par BEP, soit 4 au total, suivis d'une éventuelle chirurgie des masses résiduelles.

En cas de décroissance défavorable, les patients doivent recevoir le protocole intensifié selon les résultats de l'étude GETUG 13 [50]. Cette étude a montré une amélioration significative de la survie sans progression (59 % vs 48 %, HR 0,66 [0,44–1,00], $p=0,05$) entre le bras intensifié et 4 BEP, avec une tendance à l'amélioration de la survie globale et surtout à une nette diminution du traitement de rattrapage par chimiothérapie intensive.

En cas de contre-indication à la Bléomycine, les patients recevront un traitement par 4 cycles de VIP.

Face à la rareté et la complexité de ces situations oncologiques, il est recommandé d'inclure les patients dans des essais cliniques et de les orienter vers des centres expérimentés. Le volume de malades traités dans un centre est corrélé à la survie des malades atteints d'une TGNSm de pronostic intermédiaire ou mauvais [51].

| Recommandation | Grade |
|--|-------|
| Les stades IIA sans élévation des marqueurs doivent faire évoquer une image aspécifique, un tératome ou un carcinome embryonnaire. Ce dernier peut être exclu par biopsie ou curage. Dans les autres cas, la réévaluation biologique et radiologique à 6 semaines aidera la prise de décision. | |
| Les TGNSm du groupe IGCCCG bon pronostic relèvent d'une chimiothérapie par 3 BEP (ou 4 EP). | |
| Les TGNSm du groupe IGCCCG pronostic intermédiaire relèvent d'une chimiothérapie par 4 BEP (ou 4 VIP). | |
| Les TGNSm du groupe IGCCCG mauvais pronostic relèvent d'un premier cycle de BEP. L'attitude ultérieure est adaptée à la cinétique de décroissance des marqueurs entre J1 et J21. | |

Évaluation des TG métastatiques en traitement systémique

Avant chimiothérapie

Les marqueurs tumoraux sériques doivent être évalués au premier jour du premier cycle de chimiothérapie. Cette valeur sera retenue pour définir le groupe pronostic IGCCCG définitif.

En cas de délai entre l'orchidectomie et la chimiothérapie, le scanner doit être actualisé pour qu'une progression avant chimiothérapie ne soit pas mal interprétée en cas de régression insuffisante à l'évaluation en cours de chimiothérapie.

En cours de chimiothérapie

Les marqueurs tumoraux sériques doivent être évalués :

- toutes les semaines en cours de chimiothérapie lorsqu'ils sont élevés ;
- à chaque cycle en cas de normalité.

La cinétique des marqueurs entre J1 et J21 doit être évaluée chez les patients du groupe mauvais pronostic IGCCCG (cf Prise en charge thérapeutique/TG Testiculaire de stade métastatique/TGNSm/mauvais pronostic).

En cas d'augmentation des marqueurs sous chimiothérapie, en général après le 3^e ou 4^e cycle (situation rare et plus fréquente chez les patients ayant une tumeur de mauvais pronostic), les patients doivent être orientés vers un centre spécialisé pour la suite de la prise en charge.

Le scanner TAP doit être réalisé après 2 cycles de chimiothérapie en cas de forte suspicion d'une chirurgie de masses résiduelles à venir (volume initial > 3 cm et/ou présence de tératome dans la tumeur primitive initiale). En cas de croissance tumorale, la chimiothérapie sera tout de même conduite à son terme si l'évolution biologique est favorable.

En fin de chimiothérapie

Une réévaluation biologique et radiologique par scanner TAP doit être réalisée 3 à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie. L'évolution des cibles à l'imagerie doit être interprétée selon les critères RECIST 1.1 [52].

Une chimiothérapie de rattrapage est le plus souvent recommandée en cas de progression de la maladie (augmentation des marqueurs et maladie diffuse) à l'issue de la chimiothérapie de 1^{re} ligne.

Prise en charge des masses résiduelles post chimiothérapie

Masses résiduelles des TGS

La régression des masses résiduelles de TGSm est habituellement retardée. Une nouvelle évaluation biologique et radiologique par scanner TAP après 3 mois est utile pour juger la régression des cibles.

En cas de masse résiduelle < 3 cm, il n'est quasiment jamais observé de tumeur viable. Une surveillance attentive est recommandée, ce d'autant que les remaniements desmoplastiques rendent davantage morbide le curage des masses résiduelles dans cette situation [53].

En cas de masse ≥ 3 cm, la TEP-18FDG est recommandée. Elle doit être réalisée 6 semaines après la chimiothérapie pour réduire les faux positifs inflammatoires. L'hypermétabolisme des cibles, évocateur de tumeur viable, pose l'indication chirurgicale [54]. Les caractéristiques de la TEP-18FDG dans cette indication ont été évaluées par méta-analyse à respectivement 78 %, 86 %, 58 %, 84 % et 0,9 pour la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative, la précision et l'AUC [55]. En cas de fixation douteuse il est recommandé de refaire une imagerie par TEP-18FDG ou scanner pour évaluer l'évolution de la taille des lésions ou de l'intensité de fixation.

Masses résiduelles de TGNS

Toute masse résiduelle de TGNSm mesurant plus d'un cm de petit axe doit faire l'objet d'une résection chirurgicale

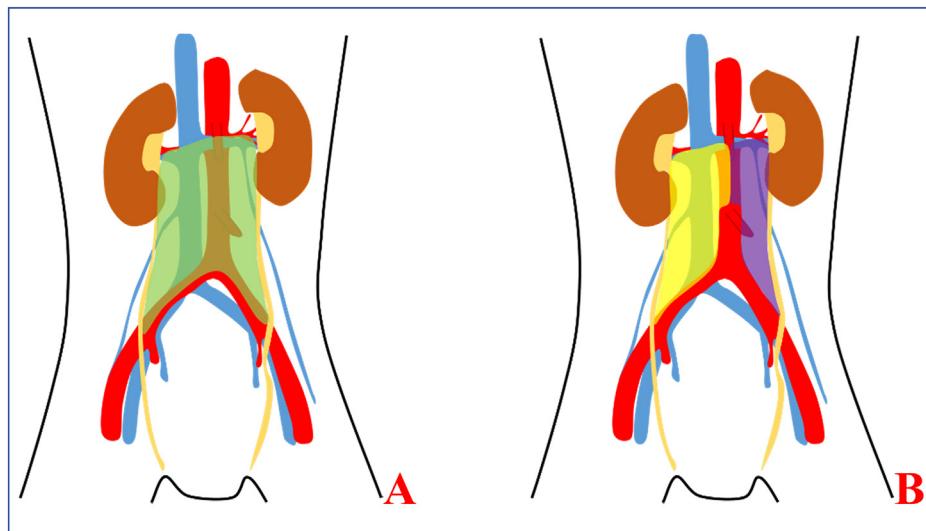


Figure 2. Territoire du curage bilatéral complet (A) et modifiés (B) unilatéral droit (jaune) et gauche (violet). La limite inférieure du curage est toujours l'orifice inguinal interne.

4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie. Il n'existe aucun élément préopératoire fiable de prédiction de la présence de tumeur résiduelle.

Les masses infracentimétriques contiennent de la nécrose, du tératome, un autre contingent tumoral viable dans respectivement 74,7 %, 21,4 % et 3,9 % des cas [56]. La balance bénéfice-risque n'est pas en faveur d'un traitement chirurgical systématique.

La TEP-18FDG n'a pas sa place dans l'évaluation des masses résiduelles de TGNSm du fait des faux négatifs du tératome chimio- et radio-résistant [57].

Principes techniques

Le curage de masses résiduelles est une chirurgie régionale et ne peut se limiter à l'exérèse des masses macroscopiquement visibles. Elle doit s'envisager lorsque la maladie est stabilisée et des marqueurs en augmentation doivent plutôt faire considérer une chimiothérapie. La planification préopératoire, multidisciplinaire, est essentielle. Les gestes combinés (sacrifices d'organe de voisinage, chirurgie vasculaire) sont nécessaires dans 13,5 % des cas [58].

Le territoire standard est bilatéral (Fig. 2A) pour un curage radical. La dissection doit être complète jusqu'au ligament vertébral antérieur. L'absence de ligature des vaisseaux lombaires et la persistance d'un segment de cordon spermatique sont des facteurs de risque de récidive. Une préservation nerveuse est réalisée lorsqu'elle est possible.

Afin de réduire la morbidité éjaculatoire du curage, un territoire modifié a été proposé, visant à préserver au moins unilatéralement les fibres sympathiques post-ganglionnaires lombaires cheminant latéralement à l'aorte et la veine cave pour converger autour de l'origine de l'artère mésentérique inférieure et donner naissance au plexus hypogastrique supérieur.

L'approche modifiée unilatérale (territoires représentés sur la Fig. 2B) ne doit se discuter que chez un patient répondant strictement aux critères suivants : (i) masse initialement ≤ 5 cm, (ii) homolatérale à la tumeur primitive, (iii) sans masse inter-aortico-cave [59].

Les patients sélectionnés pour un curage modifiés doivent tout de même être avertis du risque de troubles de l'éjaculation rétrograde et une cryopréservation doit leur être proposée [53].

La voie d'abord laparoscopique éventuellement robot-assistée fait l'objet de publications par des centres experts. Si les résultats semblent intéressants dans des cas très sélectionnés de masses de faible volume, les données manquent de maturité et il faut s'assurer que les territoires de curage soient respectés. Étant donné les difficultés possibles de dissection, ces techniques doivent être réservées aux centres en ayant l'expertise.

| Recommandation | Grade |
|--|-------|
| Les stades IIA sans élévation des marqueurs doivent faire évoquer une image aspécifique, un tératome ou un carcinome embryonnaire. Ce dernier peut être exclu par biopsie ou curage. Dans les autres cas, la réévaluation biologique et radiologique à 6 semaines aidera la prise de décision. | |
| Les TGNSm du groupe IGCCCG bon pronostic relèvent d'une chimiothérapie par 3 BEP (ou 4 EP). | |
| Les TGNSm du groupe IGCCCG pronostic intermédiaire relèvent d'une chimiothérapie par 4 BEP (ou 4 VIP). | |
| Les TGNSm du groupe IGCCCG mauvais pronostic relèvent d'un premier cycle de BEP. L'attitude ultérieure est adaptée à la cinétique de décroissance des marqueurs entre J1 et J21. | |

Masses résiduelles extra-péritonéales

La discordance entre l'histologie des masses rétropéritonéales et celle des masses des autres sites métastatiques dépasse 30 %. Aucune extrapolation n'est donc possible entre les différents sites. La prise en charge chirurgicale doit être discutée au sein d'équipes pluridisciplinaires.

Sauf lésion menaçante, le rétropéritoine est le premier site à opérer. Le caractère concomitant ou séquentiel des interventions sera fonction de la morbidité attendue [60].

En cas d'atteinte pulmonaire bilatérale, il n'y a pas de nécessité d'explorer le champ contralatéral en cas de fibrose ou nécrose exclusive dans le premier champ.

Résultat histologique du curage des masses résiduelles

L'analyse histologique des masses résiduelles identifie :

- pour les TGS, jusqu'à 30 % de tissu tumoral (il s'agit de patients sélectionnés par TEP-18FDG) ;
- pour les TGNS : du tératome dans 40 % des cas, un autre contingent tumoral actif dans 10 % des cas, et de la nécrose dans 50 % des cas [53].

La présence exclusive de tératome ou de nécrose au sein des masses résiduelles n'indique pas de chimiothérapie complémentaire.

La présence de tumeur active doit faire discuter surveillance, radiothérapie (pour les TGS) ou chimiothérapie adjuvante. Il n'existe pas de standard de recommandation. Les facteurs de risque de progression dans ce contexte sont : une résection incomplète, > 10 % de cellules tumorales viables, un pronostic IGCCCG intermédiaire ou mauvais [53].

Récidives tumorales post-chimiothérapie ou maladie réfractaire à la chimiothérapie

Les patients en récidive doivent être classés selon la classification internationale des patients en rechute, répartis en 5 groupes [61]. La prise en charge d'une récidive tumorale après chimiothérapie ou d'une maladie réfractaire à la chimiothérapie repose sur la chimiothérapie de rattrapage.

Plusieurs combinaisons de chimiothérapie sont recommandées :

- 4 cycles de VIP : étoposide, ifosfamide, cisplatine ;
- 4 cycles de TIP : paclitaxel 250 mg/m² à J1 en continu sur 24 h (hors AMM), ifosfamide 1500 mg/m² J2 à J5, cisplatine 25 mg/m² J2 à J5 ;
- 4 cycles de VeIP : vinblastine 0,11 mg/kg J1 et J2, ifosfamide 1200 mg/m² J2 à J5, cisplatine 20 mg/m² J1 à J5.

Ces protocoles conduisent à un taux de rémission à long terme de 15 à 80 % [62] selon des facteurs pronostiques identifiés : localisation et histologie de la tumeur primitive, réponse à la première ligne de traitement, durée de la rémission, taux des marqueurs à la récidive [61].

La chimiothérapie intensive avec support de cellules souches périphériques n'a pas prouvé de supériorité par rapport à un traitement de rattrapage dans les études de phase III mais une analyse rétrospective internationale sem-

blerait montrer une amélioration de la survie dans tous les sous-groupes pronostiques [63].

L'étude internationale TIGER, en cours, évalue le traitement standard de rattrapage par 4 cycle de TIP versus une chimiothérapie intensive selon le protocole TICE.

La gemcitabine a prouvé une efficacité dans le traitement de maladie réfractaire par une action synergique avec le cisplatine [64].

Il est fortement recommandé en situation de rattrapage d'adresser ces rares malades dans les structures incluant dans les essais cliniques ou ayant l'expérience de la prise en charge des rechutes.

Récidives tardives

La récidive tardive est définie comme une reprise évolutive 2 ans après un traitement curatif par chimiothérapie initialement efficace sur une maladie métastatique [53]. Elle est peu fréquente, représentant 1 à 3 % des cas et favorisée par des adénopathies massives à la présentation initiale et par la présence de tératome lors du curage des masses résiduelles [65]. L'histologie se répartit en : tumeur germinale viable dans 60–70 % des cas, tératome dans 60 % des cas ou une transformation somatique maligne du tératome (sarcome, adénocarcinome) dans 20 % des cas [53,65].

Les récidives tardives constituent une entité particulière des TG au pronostic plus sombre, et nécessitent une prise en charge optimale multidisciplinaire [65].

Le traitement est d'emblée chirurgical lorsque les marqueurs tumoraux sont normaux, dans l'hypothèse première de tératome. En cas d'élévation des marqueurs, la chirurgie sera précédée de chimiothérapie dans l'hypothèse de TG viable, ce d'autant que la récidive est multifocale ou difficilement résécable [53,65]. La chirurgie doit être complète étant donné la forte probabilité de composante chimiorésistante.

En cas de lésion non extirpable, des biopsies doivent être réalisées afin d'orienter un traitement systémique de seconde ligne. Dans le cas du séminome, une radiothérapie peut être une alternative pour des lésions inextirpables limitées [66].

Surveillance

Surveillance des tumeurs germinales de stade I

Le suivi des TG de stade I repose sur l'examen clinique, le dosage sérique des 3 marqueurs tumoraux et le scanner thoraco-abdomino-pelvien.

La société européenne de radiologie urogénitale (ESUR) recommande une échographie annuelle du testicule restant s'il est porteur d'au moins 5 microlithiasies par champ [6].

Une seule étude randomisée a démontré l'intérêt de réduire la fréquence des examens de surveillance des TGNS de stade I, par tomodensitométrie, à 2 la première année [67]. Pour le reste, il ne s'agit que d'avis d'experts (Fig. 3).

| Modalité | M1 | M3 | M6 | M9 | M12 | M15 | M18 | M21 | M24 | M30 | M36 | M42 | M48 | M54 | M60 |
|--|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| TGS stade I | | | | | | | | | | | | | | | |
| Examen clinique, marqueurs | | | ■ | | ■ | | ■ | | ■ | | ■ | ■ | ■ | | |
| Scanner TAP | | | | ■ | | ■ | ■ | | | ■ | | ■ | | | |
| TGNS stade I ILV- | | | | | | | | | | | | | | | |
| Examen clinique*, marqueurs | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| Scanner TAP | | | | | ■ | | | | | ■ | | | | | |
| TGNS stade I ILV+ | | | | | | | | | | | | | | | |
| Examen clinique*, marqueurs | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Scanner TAP | | | | | ■ | | ■ | | ■ | | ■ | | | | |
| *Chez un patient sans plainte fonctionnelle, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 6 mois | | | | | | | | | | | | | | | |

Figure 3. Modalités de suivi des TG de stade I.

Surveillance des tumeurs germinales métastatique en rémission après chimiothérapie

Le suivi des patients atteints d'une TGTm en rémission après chimiothérapie doit intégrer de multiples problématiques :

- diagnostic de la rechute (mode, moment, site...);
- effets secondaires à long terme ;
- toxicité des faibles doses d'irradiation liée à la répétition des examens (Fig. 4).

Qualité de vie et toxicités à long terme après traitement des cancers du testicule

Les toxicités immédiates de la chimiothérapie (asthénie, nausées, vomissements, toxicités neurologiques, acouphènes) disparaissent en général après quelques mois.

Les toxicités à long terme de la chimiothérapie adjuvante par 1 BEP sont peu décrites mais semblent néanmoins modérées ou quasi inexistantes [68].

Toxicité cardiovasculaire

Il est important dans le suivi de ces patients de corriger précocelement les facteurs de risque (tabac, inactivité physique, surcharge pondérale) et de surveiller la tension artérielle, les troubles lipidiques et la fonction androgénique.

Le syndrome métabolique peut associer une hypertension artérielle, une dyslipidémie et des troubles endocriniens responsables à long terme de maladie cardiovasculaire [69]. La mortalité par maladie cardiovasculaire pour les patients ayant été traités pour une tumeur germinale est plus élevée que dans la population générale [70].

Le syndrome de Raynaud est lié à une toxicité du cisplatine et/ou de la bléomycine au niveau des vaisseaux

| Modalité | M1 | M3 | M6 | M9 | M12 | M15 | M18 | M21 | M24 | M30 | M36 | M42 | M48 | M54 | M60 |
|---|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| TGTm de pronostic bon ou intermédiaire selon l'IGCCCG, en rémission complète après chimiothérapie, sans lésion active dans les masses résiduelles | | | | | | | | | | | | | | | |
| Examen clinique*, marqueurs | | | ■ | | ■ | | ■ | | ■ | | ■ | ■ | ■ | | |
| Scanner TAP | | | | | ■ | | | | | ■ | | ■ | | | |
| *Chez un patient sans plainte fonctionnelle, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 6 mois | | | | | | | | | | | | | | | |
| Modalité | M2 | M4 | M6 | M8 | M10 | M12 | M16 | M20 | M24 | M30 | M36 | M42 | M48 | M54 | M60 |
| TGTm de mauvais pronostic selon l'IGCCCG ou après lésion active dans les masses résiduelles | | | | | | | | | | | | | | | |
| Examen clinique*, marqueurs | | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| Scanner TAP | | | ■ | | | ■ | | | | ■ | | ■ | | | |
| *Le pronostic étant déterminé par l'évolution à distance, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 2 dosages biologiques lorsque ceux-ci restent normaux. | | | | | | | | | | | | | | | |

Figure 4. Modalités de suivi des TG de stade II et III selon le risque évolutif (échelle de temps différente).

et entraîne des spasmes vasculaires lors de l'exposition au froid.

Le risque de thrombose veineuse profonde est majoré dans les TGTm avancées [71,72]. Les facteurs prédictifs ne sont pas consensuels (LDH, stade AJCC, surface corporelle, la taille des masses ganglionnaires rétropéritonéales). Si un thromboprophylaxie semble favorable dans ces situations, les études de haut niveau de preuve manquent.

Toxicité neurologique

Il s'agit le plus souvent d'une neuropathie périphérique sensible se traduisant par des paresthésies survenant aux extrémités après l'administration de cisplatine. La toxicité est observée chez 29 % des malades à des degrés variables, souvent de grade 1–2. Elle augmente à 46 % chez les patients recevant plus de 5 cycles à base de cisplatine [73].

L'ototoxicité est liée au cisplatine et se traduit le plus souvent par des acouphènes, plus rarement par une diminution de l'acuité auditive, principalement sur les hautes fréquences 4000 Hz pouvant nécessiter dans certains cas un appareillage.

Toxicité pulmonaire

L'utilisation de la bléomycine peut induire des toxicités à long terme, majorées par le tabagisme. La bléomycine est responsable de 1 à 3 % des décès toxiques des patients atteints d'une TG.

Toxicité rénale

Le cisplatine peut induire une toxicité rénale à long terme avec une perte de 20 à 30 % de la fonction. L'altération de la fonction rénale potentialise la toxicité d'autres produits comme la bléomycine.

Qualité de vie

La fatigue peut perdurer jusqu'à plusieurs mois après la fin de la chimiothérapie, majorée par un hypoandrogénisme. L'insuffisance de production d'androgènes se traduit par une baisse du taux de testostérone biodisponible et une augmentation de la sécrétion de LH [73].

Seconds cancers

Le risque de second cancer solide chez les patients traités pour une TG survient plus de 10 ans après la fin du traitement. Il est d'autant plus marqué que les patients sont jeunes. Le risque varie en fonction du type de traitement reçu entre chimiothérapie et radiothérapie et est majoré quand ces deux traitements sont associés. Il persiste plus de 35 ans après la fin du traitement. La radiothérapie induit des tumeurs dans la zone traitée (colon, estomac, pancréas, vessie, tractus urinaire) [74].

Le risque de leucémie est dépendant de la dose de cisplatine et d'étoposide > 2 g/m² administrée. Il s'agit le plus souvent de leucémie aiguë myéloïde ou lymphoblastique. Le ratio entre une population observée et traitée est de 2,6 (IC95 % : 2,1–3,2), souvent découvertes 10 après le traitement de la TG.

Déclaration de liens d'intérêts

PC, LF, TM, LR et PS déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

AF : co-investigateur GETUG AFU 27.

AM : interventions Pfizer, Ferring, Ipsen, BMS.

NMJ : consultant Coloplast, Boston scientifique ; investigator principal Soby.

PHS : BMS, Novartis, Janssen, Boston Scientific.

Pour toute information complémentaire, consultez les liens <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/avancee> et https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd_700659/fr/declaration-publique-d-interets?portlet=sd_700659&text=.

Références

- [1] Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann K-P. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* 2014;32(1):33 [e1-6].
- [2] Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2013;23(Suppl 2):S57–65.
- [3] Le Cornet C, Loret-Tieulent J, Forman D, Béranger R, Flechon A, Fervers B, et al. Testicular cancer incidence to rise by 25 % by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2014;50(4):831–9.
- [4] Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int* 2009;104(9 Pt B):1329–33.
- [5] Callaghan RC, Allebeck P, Akre O, McGlynn KA, Sidorchuk A. Cannabis Use and Incidence of Testicular Cancer: A 42-Year Follow-up of Swedish Men between 1970 and 2011. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2017;26(11):1644–52.
- [6] Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, Rocher L, Freeman S, Tsili AC, et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol* 2015;25(2):323–30.
- [7] Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama H, Ohyama C, Suzuki K, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2014;21(8):S1–6.
- [8] Dieckmann K-P, Radtke A, Spiekermann M, Balks T, Matthies C, Becker P, et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. *Eur Urol* 2017;71(2):213–20.
- [9] Hilton S. Contemporary radiological imaging of testicular cancer. *BJU Int* 2009;104(9 Pt B):1339–45.
- [10] McDonald MW, Reed AB, Tran PT, Evans LA. Testicular tumor ultrasound characteristics and association with histopathology. *Urol Int* 2012;89(2):196–202.
- [11] Kreydin El, Barrisford GW, Feldman AS, Preston MA. Testicular cancer: what the radiologist needs to know. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):1215–25.
- [12] Sohaib SA, Koh DM, Barbachano Y, Parikh J, Husband JES, Dearaley DP, et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol* 2009;64(4):362–7.

- [13] Nonomura N, Nagahara A, Oka D, Mukai M, Nakai Y, Nakayama M, et al. Brain metastases from testicular germ cell tumors: a retrospective analysis. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2009;16(11):887–93.
- [14] Bozzini G, Rubino B, Maruccia S, Marenghi C, Casellato S, Picozzi S, et al. Role of frozen section examination in the management of testicular nodules: a useful procedure to identify benign lesions. *Urol J* 2014;11(3):1687–91.
- [15] Dieckmann K-P, Kulejewski M, Heinemann V, Loy V. Testicular biopsy for early cancer detection-objectives, technique and controversies. *Int J Androl* 2011;34(4 Pt 2):e7–13.
- [16] Reddy BV, Sivakanth A, Naveen Babu G, Swamyvelu K, Basavana Goud Y, Madhusudhana B, et al. Role of chemotherapy prior to orchiectomy in metastatic testicular cancer—is testis really a sanctuary site? *Ecamericalmedicine* 2014;8:407.
- [17] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105.
- [18] Verrill C, Yilmaz A, Srigley JR, Amin MB, Compérat E, Egevad L, et al. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol* 2017;41(6):e22–32.
- [19] Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer; 2017.
- [20] Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2002;20(22):4448–52.
- [21] Chung P, Daugaard G, Tyllesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 2015;4(1):155–60.
- [22] Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsson Å, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27(7):1299–304.
- [23] Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1505–12.
- [24] International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers., International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594–603.
- [25] Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas-Magnan J, Melin M-C, Berthaut I, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl* 2012;33(6):1394–401.
- [26] Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydøy M, Oldenburg J, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3752–63.
- [27] Rives N, Walschaerts M, Setif V, Hennebicq S, Saïas J, Brugnon F, et al. Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Étude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network. *Fertil Steril* 2017;107(3):580–8 [e1].
- [28] Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005;16(6):863–8.
- [29] Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M, et al. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2003;88(6):828–31.
- [30] Groll RJ, Warde P, Jewett MaS. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64(3):182–97.
- [31] Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 2011;29(6):719–25.
- [32] Pierorazio PM, Albers P, Black PC, Tandstad T, Heidenreich A, Nicolai N, et al. Non-risk-adapted Surveillance for Stage I Testicular Cancer: Critical Review and Summary. *Eur Urol* 2018;73(6):899–907.
- [33] Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 2014;66(6):1172–8.
- [34] Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;29(8):957–62.
- [35] Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005;23(6):1200–8.
- [36] Beard CJ, Travis LB, Chen M-H, Arvold ND, Nguyen PL, Martin NE, et al. Outcomes in stage I testicular seminoma: a population-based study of 9193 patients. *Cancer* 2013;119(15):2771–7.
- [37] Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørtø M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(34):3817–23.
- [38] Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33(1):51–7.
- [39] Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1106–13.
- [40] Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz H-U, Dieckmann K-P, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2966–72.
- [41] Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(11):2167–72.
- [42] Nicolai N, Miceli R, Necchi A, Biasoni D, Catanzaro M, Milani A, et al. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. *Eur Urol* 2010;58(6):912–8.

- [43] Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl M-L, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):110–6.
- [44] Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015;26(4):657–68.
- [45] Fizazi K, Delva R, Caty A, Chevreau C, Kerbrat P, Rolland F, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol* 2014;65(2):381–6.
- [46] Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18(5):917–24.
- [47] Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5597–602.
- [48] Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, Mariani TV, Bajorin D, Bacik J, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(3):464–7.
- [49] Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(3):247–56.
- [50] Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(13):1442–50.
- [51] Thibault C, Fizazi K, Barrios D, Massard C, Albiges L, Baumert H, et al. Compliance with guidelines and correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours. *Eur J Cancer* 2014;50(7):1284–90.
- [52] Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2009;45(2):261–7.
- [53] Chéry L, Dash A. The Role of Postchemotherapy Surgery in Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):331–42.
- [54] De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1034–9.
- [55] Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Caldarella C, Bertagna F, Giovanella L. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int* 2014;2014:852681.
- [56] Carver BS, Bianco FJ, Shayegan B, Vickers A, Motzer RJ, Bosl GJ, et al. Predicting teratoma in the retroperitoneum in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2006;176(1):100–3 [Discussion 103–104].
- [57] Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5930–5.
- [58] Heidenreich A, Haidl F, Paffenholz P, Pape C, Neumann U, Pfister D. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. *Ann Oncol* 2017;28(2):362–7.
- [59] Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, Thüer D, Albers P. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55(1):217–24.
- [60] Hu B, Daneshmand S. Role of Extraretroperitoneal Surgery in Patients with Metastatic Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):369–80.
- [61] Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn LH, Necchi A, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4906–11.
- [62] Haugnes HS, Laurell A, Stierner U, Bremnes RM, Dahl O, Cavallin-Ståhl E, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer - a report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Acta Oncol Stockh Swed* 2012;51(2):168–76.
- [63] Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2178–84.
- [64] Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(5):987–91.
- [65] O'Shaughnessy MJ, Feldman DR, Carver BS, Sheinfeld J. Late Relapse of Testicular Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):359–68.
- [66] Durand X, Avances C, Flechon A, Mottet N, Sous-comité OGE du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Testicular germ cell tumors late relapses. *Progrès En Urol* 2010;20(6):416–24.
- [67] Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, Vasey PA, Aass N, Hudgart RA, et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08. ISRCTN56475197-the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1310–5.
- [68] Vidal AD, Thalmann GN, Karamitopoulou-Diamantis E, Fey MF, Studer UE. Long-term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ-cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy. *Ann Oncol* 2015;26(2):374–7.
- [69] Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, Epidemiology Task Force Consensus I.D.F Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet Lond Engl* 2005;366(9491): 1059–62.
- [70] Fosså SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):533–44.
- [71] Gizioni M, Oberic L, Massard C, Poterie A, Le Teuff G, Loriot Y, et al. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2016;69:151–7.
- [72] Heidegger I, Porres D, Veek N, Heidenreich A, Pfister D. Predictive Factors for Developing Venous Thrombosis during Cisplatin-Based Chemotherapy in Testicular Cancer. *Urol Int* 2017;99(1):104–9.

- [73] Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(3):300–7.
- [74] Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3807–14.