



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2013

Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs germinales du testicule

CCAFU Recommendations 2013: Testicular germ cell cancer

X. Durand^a, J. Rigaud^{a,*}, C. Avancès^a, P. Camparo^a,
A. Fléchon^a, T. Murez^a, P. Sèbe^a, S. Culine^b, F. Iborra^b,
N. Mottet^b, P. Coloby^b, M. Soulié^a et les membres
du CCAFU

^aMembres du CCAFU-OGE (Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie - sous-comité Organes génitaux externes et rétropéritone)

^bMembres experts du CCAFU-OGE (Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie - sous-comité Organes génitaux externes et rétropéritone)

MOTS CLÉS

Cancer ;
Carcinome ;
Testicule ;
Marqueurs
tumoraux ;
Orchidectomie ;
Radiothérapie ;
Chimiothérapie ;
Surveillance ;
Curage
rétropéritonéal
lombo-aortique

Résumé

Introduction. - L'objectif de cet article a été d'établir par le groupe organes génitaux externes du CCAFU des recommandations pour le diagnostic, le traitement et le suivi des tumeurs germinales du testicule.

Matériel et méthodes. - Le groupe de travail multidisciplinaire a étudié les recommandations précédentes, revue de manière exhaustive la littérature, évalué les références, leur niveau de preuve afin d'attribuer des grades de recommandation.

Résultats. - Le bilan initial d'un cancer du testicule repose sur un bilan clinique, biologique (AFP, hCG totale, LDH) et d'imagerie (échographie scrotale et tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne).

L'orchidectomie par voie inguinale est la première étape thérapeutique permettant de préciser le type histologique, de définir le stade local et les facteurs de risque de micro-métastases.

La prise en charge des tumeurs de stade I repose sur une attitude thérapeutique adaptée au risque en exposant au patient le bénéfice/inconvénient d'un traitement actif ou d'une surveillance en fonction du risque de rechute. Pour les TGS de stade I, le choix se fait entre une surveillance, une chimiothérapie (1 cycle de carboplatine) ou une radiothérapie lombo-aortique. Pour les TGNS de stade I, le choix se fait entre une surveillance, une chimiothérapie (2 cycles de BEP) ou une lymphadénectomie rétropéritonéale de stadification.

La prise en charge des tumeurs métastatiques est dominée par une chimiothérapie par 3 ou 4 cycles de BEP en fonction du groupe pronostique. Dans les cas de TGS avec une atteinte métastatique ganglionnaire < 3 cm, une radiothérapie peut se discuter.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jerome.rigaud@chu-nantes.fr (J. Rigaud).

La réévaluation 3 à 4 semaines postchimiothérapie repose essentiellement sur le dosage des marqueurs tumoraux et la tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelviennne. Un curage chirurgical rétro-péritonal est indiqué pour toutes les masses résiduelles des TGNS > 1 cm ; et pour les masses résiduelles persistantes des TGS > 3 cm ayant une fixation au TEP-TDM au 18FDG.

Conclusions. - Les tumeurs germinales bénéficient d'un excellent taux de survie basé sur une classification initiale précise, un traitement adapté et codifié, et une surveillance stricte.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cancer;
Carcinoma;
Testicular;
Tumour markers;
Orchidectomy;
Radiotherapy;
Chemotherapy;
Surveillance;
Retroperitoneal
lymph node
dissection

Summary

Introduction. - The objective of this article is to establish guidelines proposed by the external genital organ group of the CCAFU for the diagnosis, treatment and follow-up of the germ cell tumours of the testis.

Material and Methods. - The multidisciplinary working party studied previous guidelines, exhaustively reviewed the literature, and evaluated references and their level of proof in order to attribute grades of recommendation.

Results. - The initial work-up of testicular cancer is based on clinical, laboratory (AFP, total hCG, LDH) and imaging assessment (scrotal ultrasound and chest, abdomen and pelvis computed tomography).

Inguinal orchidectomy is the first-line treatment allowing characterization of the histological type, local staging and identification of risk factors for micrometastases.

The management of stage I tumours must be adapted to the risk by explaining to the patient the benefits/disadvantages of active treatment or watchful waiting as a function of the risk of relapse. Treatment options for stage 1 seminomas comprise : watchful waiting, chemotherapy (1 cycle of carboplatin) or para-aortic radiotherapy. Treatment options for stage 1 nonseminomatous germ cell tumours comprise : watchful waiting, chemotherapy (2 cycles of BEP) or staging retroperitoneal lymphadenectomy.

The management of metastatic tumours essentially comprises chemotherapy with 3 or 4 cycles of BEP according to the prognostic group. Radiotherapy may be indicated in seminomas with lymph node metastasis < 3 cm.

Review 3 to 4 weeks post-chemotherapy is essentially based on tumour marker assays and chest, abdomen and pelvis computed tomography. Surgical retroperitoneal lymph node dissection is indicated for all residual NSGCT masses > 1 cm and for persistent residual seminoma masses > 3 cm with ¹⁸F-FDG PET-CT uptake.

Conclusions. - Germ cell tumours have an excellent survival rate based on precise initial staging, adapted and strictly defined treatment and close surveillance.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Ce chapitre ne traitera que des tumeurs germinales du testicule (TGT) qui représentent 90 à 95 % des tumeurs testiculaires et qui regroupent tumeurs germinales seminomateuses (TGS) et non séminomateuses (TGNS). Cet article est une mise à jour des recommandations du CCAFU de 2010 [1].

Le cancer du testicule représente 1 à 1,5 % des cancers de l'homme, soit en Occident, 3 à 10 nouveaux cas/100 000 hommes/an [2]. En France, l'incidence est de 4,5 nouveaux cas/100 000 hommes/an, en croissance de 5,7 % par an entre 1980 et 1999 [3]. Les formes bilatérales synchrones et asynchrones représentent 1 à 2 %. Le pic de fréquence se situe lors de la troisième décennie pour les TGNS et la quatrième décennie pour les TGS qui représentent plus de 50 % des cas [4].

Certains facteurs de risque sont clairement identifiés :

- antécédent de cryptorchidie (risque relatif 5 à 10 fois selon l'âge, la date du traitement) ;
- antécédent familial du premier degré de cancer du testicule ;
- tumeur maligne testiculaire ou néoplasie germinale intratubulaire (NGIT) controlatérales ;
- infertilité ;
- syndrome de Klinefelter (TG extra-gonadiques non médianales et tumeur à cellules de Leydig).

Les tumeurs germinales bénéficient d'un taux de survie à 5 ans autour de 96 % [5] basé sur une classification initiale précise, un traitement précoce adapté et une surveillance serrée à même d'indiquer un traitement de rattrapage adéquat.

Recommandations diagnostiques initiales

Tableau 1. Recommandations du bilan paraclinique initial de stadification de la maladie.

Examens	Recommandations	Grade
Échographie scrotale	Systématique	A
Marqueurs sériques (α FP, hCG totale, LDH)	Systématique	A
TDM thoraco-abdomino-pelvienne	Systématique	A
IRM abdominale	Contre-indications à la TDM	B
TEP-TDM	Non recommandée	B
Autres	Fonction du contexte clinique	C

Clinique

Classiquement asymptomatique, la TGT se présente sous forme d'une masse scrotale indolore découverte fortuitement par palpation ou échographie.

Néanmoins, 20 à 27 % des patients présentent une douleur scrotale. Un traumatisme scrotal est parfois révélateur. Une orchite est révélatrice dans 10 % des cas.

L'examen général peut retrouver une gynécomastie dans 7 % des cas, un syndrome de masse abdominale, un ganglion *supra*-claviculaire gauche de Troisier dans certaines situations métastatiques.

Marqueurs sériques

Le dosage de 3 marqueurs sériques est systématiquement recommandé avant l'orchidectomie, contribuant au diagnostic et à la classification de la maladie :

- **alpha foëto-protéine (AFP)** produite par la composante vitelline et le carcinome embryonnaire. L'élévation de l'AFP (y compris pour une tumeur séminomateuse pure) affirme le diagnostic de TGNS ;
- **gonadotrophine chorionique humaine totale (hCG totale)** d'expression trophoblastique. Il n'y a pas lieu de doser la sous-unité β de l'hCG ;
- **lactate déshydrogénase (LDH)** proportionnelle au volume tumoral.

Globalement, 51 % des tumeurs sont associés à une élévation des marqueurs. En cas de TGNS, l'AFP est élevée dans 50 à 70 % et l'hCG dans 40 à 60 % des cas. Pour les TGS, l'hCG est élevée dans 30 % des cas.

Imagerie scrotale

L'échographie scrotale est systématiquement recommandée. Elle possède une sensibilité proche de 100 % pour le diagnostic positif tissulaire et intra-testiculaire d'une masse scrotale. Elle explore le testicule controlatéral et permet sa surveillance. Le risque de développer une seconde tumeur y est majoré s'il existe des micro-calcifications de grade 3.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) scrotale possède une sensibilité et une spécificité de 95 à 100 %, mais n'est pas recommandée. Une lésion multiloculaire hypointense en T2, prenant le contraste de façon inhomogène, et la présence de plages hémorragiques hypointenses T1 sont des signes en faveur du caractère malin d'une tumeur testiculaire [6].

Imagerie abdomino-pelvienne

La tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne, avec une sensibilité de 70 à 80 % pour l'évaluation lymphonodale rétropéritonéale, est systématiquement recommandée. Sa sensibilité et sa valeur prédictive négative augmentent avec la taille des ganglions : 8 mm est la limite de positivité de la maladie métastatique ganglionnaire.

Dans les stades I et II, le taux de sous-stadification est de 25 à 30 % et ne semble pas être amélioré par les nouvelles générations de machine.

L'IRM abdominale offre des performances semblables à celles de la TDM pour la détection des adénopathies rétropéritonéales. Elle n'est pas recommandée en routine compte tenu de son coût et d'une disponibilité réduite. Cet examen est utile en cas d'allergie aux produits de contraste iodés ou par la nécessité d'une réduction de dose d'irradiation.

Imagerie thoracique

La TDM thoracique est l'examen le plus sensible pour la détection des métastases pulmonaires ou des adénopathies médiastinales. Elle est systématiquement recommandée dans le bilan initial.

Tomographie par émission de positons (TEP-TDM au 18FDG)

La TEP-TDM au 18FDG n'est pas recommandée dans le bilan de stadification initiale des TGT.

Cet examen est en cours d'évaluation dans les TGS stade I [7]. Le tératome n'a pas de caractère hypermétabolique en TEP-TDM.

Autres

La TDM rachidienne, la scintigraphie osseuse ou l'échographie hépatique sont indiquées selon le contexte clinique de la maladie métastatique. La TDM encéphalique ou l'IRM encéphalique sont recommandées en cas de TGNS métastatiques pulmonaires et dans les formes de mauvais pronostic.

Impact sur l'androgénisme et la fertilité

Les anomalies du spermogramme, fréquentes (20 %) chez les patients atteints de cancer du testicule, sont majorées par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Une cryo-préservation de sperme est recommandée avant ou après l'orchidectomie, mais avant toute chimiothérapie ou radiothérapie. Elle a une valeur médico-légale. Deux recueils au CECOS (Centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humain) sont généralement suffisants.

Orchidectomie et anatomopathologie

Orchidectomie : aspects techniques

L'orchidectomie par voie inguinale avec ligature première du cordon à l'orifice inguinal profond est systématiquement recommandée en cas de tumeur testiculaire diagnostiquée. Il s'agit d'un geste diagnostique et thérapeutique. La mise en place d'une prothèse testiculaire peut être proposée. En cas de menace vitale par maladie métastatique avancée, la chimiothérapie doit être débutée avant l'orchidectomie.

La chirurgie partielle n'est recommandée qu'en cas de testicule unique ou d'exceptionnelles tumeurs bilatérales synchrones et avec une fonction endocrine normale. Elle obéit à des règles techniques précises (abord inguinal) et à des indications restrictives (volume tumoral n'excédant pas 30 % du volume gonadique, diamètre de la tumeur inférieur à 2 cm et testostéronémie normale) [8]. Elle doit obligatoirement s'accompagner de biopsies en territoire sain compte tenu de la forte incidence de NGIT associée (environ 80 %). Le patient doit être informé préalablement de la possibilité d'une totalisation peropératoire ou à distance (Niveau de preuve 2b).

Place de la biopsie testiculaire

Testicule tumoral : La biopsie trans-scrotale d'une tumeur testiculaire est proscrite. La biopsie, ou au mieux une chirurgie partielle, par voie inguinale avec examen extemporané peut exceptionnellement être réalisée en cas de forte doute.

Testicule controlatéral : Les biopsies controlatérales à la recherche de néoplasie germinale intra-testiculaire (NGIT) ne sont pas recommandées en routine mais réservées aux patients à risque (moins de 40 ans, antécédent

de cryptorchidie, volume testiculaire < 12 ml, microcalcifications de grade 3) (Niveau de preuve 3). L'incidence de NGIT controlatérale est de 9 % et celle des tumeurs controlatérales métachrones à 2,5 %. Deux prélèvements biopsiques améliorent la sensibilité.

Compte rendu anatomopathologique

Le diagnostic de confirmation et le type de cancer du testicule se font sur l'analyse de la pièce d'orchidectomie. Les caractéristiques macroscopiques : côté, taille du testis, plus grand axe tumoral, aspect de l'épididyme, du cordon et de la vaginale, multifocalité doivent figurer.

Un échantillonnage doit porter sur toutes les zones macroscopiquement suspectes, comportant du parenchyme sain, l'albuginée, l'épididyme, (sections proximale et distale du cordon).

Les caractères microscopiques doivent définir le type histologique selon la classification WHO 2004, l'invasion des veines péritumorales, des lymphatiques, l'invasion de l'albuginée, de la vaginale, du rete testis, de l'épididyme et du cordon spermatique, la présence de NGIT. L'analyse immunohistochimique est recommandée en cas de doute.

Stadification de la maladie

La stadification de la maladie a pour but d'évaluer le statut ganglionnaire du patient, la présence de métastases viscérales, et d'éliminer une maladie métastatique occulte exprimée par la persistance de marqueurs élevés après l'orchidectomie.

Marqueurs sériques postopératoires

La décroissance des marqueurs postorchidectomie, selon leur demi-vie, doit être évaluée par des dosages poursuivis jusqu'à normalisation complète (demi-vie AFP : 5 à 7 jours ; demi-vie hCG : 2 à 3 jours).

Si la persistance des marqueurs après orchidectomie avec une imagerie normale témoigne de la présence de micro-métastases, leur normalisation ne l'écarte pas formellement.

Classifications

Différentes classifications ont été proposées en fonction du bilan d'extension : la classification TNM 2009 (Tableau 2) et AJCC (Tableau 3).

Tableau 2 Classification TNM 2009.			
pT	Tumeur primitive - anatomopathologique		
pTx	Tumeur primitive non évaluable		
pT0	Tumeur primitive non retrouvée (cicatrice histologique sur le spécimen)		
pTis	Néoplasie germinale intra-tubulaire		
pT1	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans invasion lympho-vasculaire. La tumeur peut envahir l'albuginée mais pas la tunique vaginale		
pT2	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion lympho-vasculaire ou tumeur étendue au-delà de l'albuginée avec invasion de la tunique vaginale		
pT3	Tumeur envahissant le cordon spermatique avec ou sans invasion lympho-vasculaire		
pT4	Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion lympho-vasculaire		
cN	Ganglions régionaux, classification - clinique		
Nx	Ganglions régionaux non évaluables		
N0	Absence de métastase lymphonodale		
N1	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire ≤ 2 cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun ≥ 2 cm dans de grand axe		
N2	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire ≥ 2 cm mais ≤ 5 cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun ≥ 5 cm dans de grand axe		
N3	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire > 5 cm de grand axe		
pN	Ganglions régionaux, classification anatomopathologique		
pNx	Ganglions régionaux non évaluables		
pN0	Absence de métastase lymphonodale		
pN1	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire ≤ 2 cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun ≥ 2 cm dans de grand axe		
pN2	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire ≥ 2 cm mais ≤ 5 cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun ≥ 5 cm dans de grand axe		
pN3	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire > 5 cm de grand axe		
M	Métastases à distance		
Mx	Statut métastatique non évaluable		
M0	Pas de métastase à distance		
M1a	Ganglions hors rétropéritoine et métastases pulmonaires		
M1b	Autres sites métastatiques		
S	Marqueurs tumoraux sériques		
Sx	Marqueurs non disponibles		
S0	Marqueurs sous les limites des normales sériques		
	LDH (U/l)	HCG (mU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	$< 1,5$ N et	$< 5\ 000$ et	$< 1\ 000$
S2	$> 1,5$, < 10 N ou	$> 5\ 000$, $< 50\ 000$ ou	$> 1\ 000$, $< 10\ 000$
S3	> 10 N ou	$> 50\ 000$ ou	$> 10\ 000$

Tableau 3. Classification AJCC réactualisée en 2009.

Stade	T	N	M	S
Stade 0	pTis	N0	M0	S0
Stade I	pT1-4	N0	M0	S0
Stade IA	pT1	N0	M0	S0
Stade IB	pT2-4	N0	M0	S0
Stade IS	pT1-4	N0	M0	S1-3
Stade II	pT1-4	N1-3	M0	Sx
Stade IIA	pT1-4	N1	M0	S0-1
Stade IIB	pT1-4	N2	M0	S0-1
Stade IIC	pT1-4	N3	M0	S0-1
Stade III	pT1-4	N0-3	M1	Sx
Stade IIIA	pT1-4	N0-3	M1a	S0-1
Stade IIIB	pT1-4	N1-3	M0	S2
		N0-3	M1a	S2
Stade IIIC	pT1-4	N1-3	M0	S3
		N0-3	M1a	S3
		N0-3	M1b	S0-3

Facteurs pronostiques

Stades I

Pour les TGS de stade I : le grand axe tumoral > 4 cm et l'invasion du rete testis sont les facteurs prédictifs de risque métastatique en analyse multivariée rétrospective [9] (Niveau de preuve 2a). Ils pourraient à l'avenir être modifiés à la lumière de données prospectives, intégrant notamment l'invasion lympho-vasculaire aux facteurs de récurrence des séminomes I et en remettant en cause la valeur de l'invasion du rete testis [10].

Pour les TGNS de stade I : l'invasion des vaisseaux ou lymphatiques intratumoraux (emboles vasculaires) est le seul facteur prédictif de récurrence en analyse multivariée [11].

Stades métastatiques

Le groupe collaboratif international sur les tumeurs germinales testiculaires (IGCCCG) a établi une classification des tumeurs métastatiques (Tableau 4) basée sur des facteurs pronostiques cliniques et biologiques répartissant les séminomes métastatiques en groupes de bon pronostic

Tableau 4. Classification pronostique des tumeurs germinales testiculaires métastatiques (IGCCCG).

Groupe de bon pronostic	
TGNS (56 % des cas)	<i>Tous les critères ci-dessous</i>
Survie sans progression à 5 ans 89 % Survie globale à 5 ans 92 %	Primitif : testis ou ganglions lombo-aortique et S1 (LDH < 1,5 N et HCG < 5 000 et AFP < 1 000) et pas de M1b
TGS (90 % des cas)	<i>Tous les critères ci-dessous</i>
Survie sans progression à 5 ans 82 % Survie globale à 5 ans 86 %	Quel que soit le site primitif, AFP normale, quelles que soient HCG et LDH, pas de M1b
Groupe de pronostic intermédiaire	
TGNS (28 % des cas)	<i>Tous les critères ci-dessous</i>
Survie sans progression à 5 ans 75 % Survie globale à 5 ans 80 %	Primitif : testis ou ganglions lombo-aortique et S2 (LDH : 1,5-10N ou HCG : 5000-50 000 ou AFP : 1000-10 000) et pas de M1b
TGS (10 % des cas)	<i>Tous les critères ci-dessous</i>
Survie sans progression à 5 ans 67 % Survie globale à 5 ans 72 %	Quel que soit le primitif et quels que soient S et M1b
Groupe de mauvais pronostic	
TGNS (16 % des cas)	<i>Tous les critères ci-dessous</i>
Survie sans progression à 5 ans 41 % Survie globale à 5 ans 48 %	Quel que soit le primitif y compris médiastin et M1b et/ou S3 (LDH > 10N ou HCG > 50 000 ou AFP > 10 000)
TGS	Pas de groupe de mauvais pronostic

et de pronostic intermédiaire, et les TGNS en groupes de bon, intermédiaire et mauvais pronostic [12] (Niveau de preuve 2a).

Recommandations thérapeutiques

Tumeurs germinales séminomateuses de stade I (Tableau 5)

Trois options sont à discuter avec le patient.

Tableau 5. Grades de recommandation de traitement des TGT de stade I.

			Grade	
TGS I	La surveillance est l'option recommandée en cas de compliance du patient		A	
	La chimiothérapie par 1 cure de carboplatine AUC7 est l'option recommandée en cas d'indication de traitement adjuvant		B	
	La radiothérapie para-aortique 20 Gy est une option possible en cas d'indication de traitement adjuvant		B	
TGNS I	La stratégie de traitement adaptée au risque (invasion lympho-vasculaire) ou la surveillance sans stratification du risque sont des options recommandées		A	
	En cas de stratégie thérapeutique adaptée au risque	Faible risque	La surveillance est l'option recommandée en cas de compliance du patient	A
			Si les conditions de surveillance rapprochée ne sont pas réunies, la chimiothérapie adjuvante par 2 cures de BEP ou la LDNRP de stadification sont des options recommandées	A
	Haut risque (pT2-4)		La chimiothérapie adjuvante par 2 cures de BEP est une option recommandée	A
			En cas d'inéligibilité à la chimiothérapie, la surveillance ou la LDNRP de stadification sont des options recommandées	A

Surveillance

La surveillance est basée sur l'examen clinique, le dosage des marqueurs sériques et la TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP). Le taux global de récurrence à 5 ans des TGS de stade I est de 20 % (Niveau de preuve 2b).

Les récurrences, compte tenu de leur faible volume habituel, peuvent relever d'une radiothérapie (si faible volume) ou d'une chimiothérapie par BEP [13] (Niveau de preuve 3). Les évolutions métastatiques des tumeurs surveillées relèvent d'une chimiothérapie par 3 ou 4 cycles de BEP en fonction de la classification pronostique internationale.

Le taux de survie spécifique des séminomes de stade I surveillés est de 97 à 100 %.

Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante recommandée repose sur une cure unique de carboplatine AUC7, (hors AMM dans cette indication). Il n'existe pas de différence significative entre un cycle de carboplatine AUC7 et une radiothérapie adjuvante (20 Gy, para-aortique ou crosse de hockey), en termes de taux de récurrence, de délai de récurrence et de survie spécifique avec un recul moyen de 4 ans [14] (Niveau de preuve 2a). Le taux de récurrence est dans les 2 cas de 5 %. Cependant, même si la toxicité aiguë est très faible, les effets secondaires à long terme de cette chimiothérapie ne sont pas encore connus.

Radiothérapie adjuvante

L'irradiation para-aortique exclusive à la dose de 20 Gy est le protocole recommandé. Elle réduit le taux de

récurrence à 4 % [15]. La réduction du champ d'irradiation en para-aortique exclusif permet une diminution de la toxicité aiguë et des troubles de la fertilité, mais une faible augmentation du risque de récurrence iliaque. Le taux d'effets secondaires sévères à long terme est inférieur à 2 % (Niveau de preuve 1b) mais avec un risque de second cancer [16]. L'irradiation des ganglions *supra*-diaphragmatiques n'est pas recommandée.

En raison des effets secondaires à long terme, la radiothérapie doit être réservée à des cas particuliers.

Indications thérapeutiques adaptées au risque

Le risque de métastases *infra*-cliniques des TGS de stade I varie de 6 à 32 % selon la présence de facteurs de risque (Niveau de preuve 2a).

Le traitement par chimiothérapie à base de platine permet une réduction du taux de récurrence à 3,3 % pour les séminomes de stade I avec 2 facteurs de risque (invasion du rete testis et taille > 4 cm) [17] (Niveau de preuve 3).

Cependant, l'attitude d'adaptation thérapeutique au risque ne possède pas de niveau de preuve suffisant pour être systématiquement recommandé.

La stratégie thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et avec le patient en l'informant de toutes les options thérapeutiques avec la balance bénéfice/effets indésirables des traitements.

Quelle que soit la prise en charge thérapeutique des TGS de stade I, le taux de survie globale est proche de 100 %.

Tumeurs germinales non séminomateuses de stade I (Tableau 5)

Trois options sont à discuter avec le patient.

Surveillance

La surveillance comporte : un examen clinique, un dosage des marqueurs tumoraux et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne. Le taux de récurrence des TGNS de stade I surveillés est de 30 % mais s'élève à 50 % pour les TGNS I à haut risque (embolies vasculaires).

Ces récurrences se produisent dans 80 % des cas dans les 12 premiers mois du suivi ; et dans 90 % des cas dans le rétropéritoine [18] (Niveau de preuve 2b). Malgré une surveillance rigoureuse, 11 % des récurrences concernent d'importants volumes tumoraux.

Au vu des données de survie spécifique, la surveillance stricte peut être proposée aux TGNS de stade I sans facteur de risque, si les patients sont compliants et informés du taux de récurrence et de la possibilité de chimiothérapie de rattrapage par BEP.

Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante recommandée repose sur l'administration de 2 cycles de BEP (bléomycine, etoposide, cisplatine) (Niveau de preuve 3). Chez des patients à haut risque, le taux de récurrence après 2 cures de BEP est de 2,7 % (avec 8 ans de recul moyen) (Niveau de preuve 3) induisant une faible toxicité à long terme et sans obérer la fertilité des patients [19] (Niveau de preuve 3).

Un cycle unique de BEP diminue le taux de récurrence à 3,4 % dans une population de TGNS I à haut risque (recul moyen de 8 ans) mais ne peut être recommandé actuellement [20].

Le risque de développement lent de tératome rétropéritonéal et de récurrence chimio-résistante doit être intégré dans la décision de traitement (Niveau de preuve 3).

Lymphadénectomie rétropéritonéale (LDNRP) de stadification

La LDNRP doit être limitée à un territoire dit « unilatéral modifié » avec conservation nerveuse sympathique.

Lors d'une LDNRP chez des patients non sélectionnés, 30 % d'entre eux sont pN+ (stade II pathologique). Les stades II pathologiques nécessitent une chimiothérapie adjuvante par 2 cycles de BEP si plus de 2 ganglions sont envahis ou s'il y a une rupture capsulaire. Le taux de récurrence est alors réduit de 30 à 2 % (incluant les tératomes) (Niveau de preuve 2a).

La LDNRP réduit globalement le risque de récurrence rétropéritonéale en dessous de 2 % et nécessite une surveillance plus simple et moins coûteuse que la surveillance primaire (Niveau de preuve 2a).

La voie laparoscopique de LDNRP semble apporter des bénéfices mineurs entre des mains expertes, mais cette intervention ne peut être considérée comme un outil standard de stadification [21]. Les résultats carcinologiques des séries laparoscopiques sont améliorés par le caractère systématique de la chimiothérapie adjuvante en cas de pN+ (Niveau de preuve 3).

Indications thérapeutiques adaptées au risque

Le taux de récurrence des TGNS de stade I à faible risque est de 20 % et de 50 % pour les TGNS de stade I à haut risque. Plusieurs études ont montré l'efficacité de l'adaptation du traitement au risque de récurrence basé sur l'invasion tumorale lympho-vasculaire (embolies vasculaires).

Les TGNS de stade I sans invasion tumorale lympho-vasculaire peuvent relever d'une surveillance. Les TGNS de stade I avec invasion tumorale lympho-vasculaire peuvent être traités par chimiothérapie par 2 cycles de BEP (Fig. 1).

La LDNRP de stadification a aujourd'hui une place limitée à quelques situations très particulières (composante non germinale associée, tératome pur primitif). La survie sans récurrence à 2 ans des TGNS de stade I est significativement augmentée après un cycle unique de BEP par rapport à une LDNRP de stadification [22] (Niveau de preuve 2a).

La stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP et avec le patient en l'informant de toutes les options thérapeutiques avec la balance bénéfice/effets indésirables des traitements.

Quelle que soit la prise en charge thérapeutique des TGNS de stade I, les taux de survie spécifique et de rémission complète sont autour de 99 à 100 % [23-25] (Niveau de preuve 3).

Stade IS (absence de négativation des marqueurs après orchidectomie)

Le stade IS correspond aux patients ayant un taux de marqueurs ne diminuant pas selon la demi-vie ou ré-augmentant après orchidectomie en l'absence de lésions décelables à la TDM TAP. En cas de LDNRP dans cette circonstance, un stade II pathologique est mis en évidence dans 87 % des cas.

Il semble possible de proposer dans ces cas un traitement comparable à celui d'une tumeur métastatique de bon pronostic (Niveau de preuve 3).

Néoplasie germinale intra-testiculaire (NGIT)

En cas de diagnostic de néoplasie germinale intra-testiculaire (NGIT) isolée, le traitement de choix est la radiothérapie scrotale (18 à 20 Gy) [26]. Elle induit une infertilité et parfois un hypogonadisme qui doit conduire à temporiser en cas de désir de paternité et à un dialogue particulièrement attentif avec le patient (Niveau de preuve 2a).

Tumeurs métastatiques

Le traitement des tumeurs germinales testiculaires métastatiques est en fonction de l'histologie de la tumeur primitive et du groupe pronostique IGCCCG (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*) auquel le patient appartient (Tableau 6) [12].

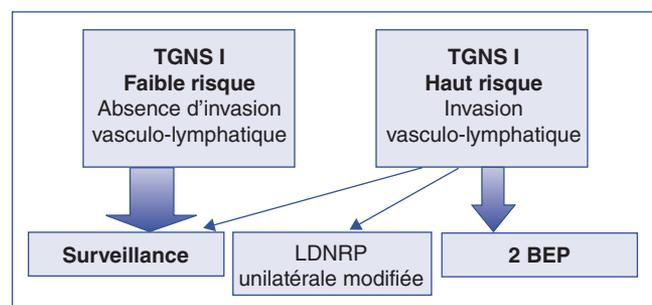


Figure 1. Stratégie thérapeutique adaptée au risque de récurrence des TGNS de stade I.

Tableau 6. Grades de recommandations des traitements des TGT métastatiques.

TGT IIA/IIB	TGS	La radiothérapie est le traitement initial recommandé. Une chimiothérapie peut être administrée en traitement de sauvetage selon le schéma du groupe IGCCCG correspondant	A
		Au stade IIB, la chimiothérapie (3 BEP ou 4 EP) est une option recommandée	B
	TGNS	En cas de marqueurs élevés, une chimiothérapie selon le groupe IGCCCG correspondant est recommandée	A
		En cas de marqueurs négatifs, une histologie par LDNRP ou une biopsie peut être obtenue. Une nouvelle stadification peut être réalisée à 6 semaines avant décision finale de traitement	B
TGT ≥ IIC	TGNS	Bon pronostic IGCCCG : 3 cures de BEP, ou 4 EP en cas de contre-indication, sont recommandées	A
		Pronostic intermédiaire IGCCCG : 4 cures de BEP, ou 4 VIP en cas de contre-indication, sont recommandées	A
		Mauvais pronostic IGCCCG Bonne décroissance des marqueurs : 4 BEP Mauvaise décroissance : 1 BEP - 2 T BEP oxaliplatine - 2 CDDP IFO Bléio	A
		La résection de toute masse résiduelle visible (ganglionnaire > 1cm) après chimiothérapie est recommandée en cas de normalisation des marqueurs	A
	TGS	La chimiothérapie, selon les mêmes principes que pour les TGNS, est recommandée : Bon pronostic : 3 BEP ou 4 EP Pronostic intermédiaire : 4 BEP ou 4 VIP Pas de TGS de mauvais pronostic	A
		En cas de masse < 3cm, une surveillance attentive est recommandée	A
		En cas de masse > 3 cm, une résection des masses résiduelles est recommandée en cas de fixation à la TEP-TDM au 18FDG	A

TGS métastatiques

Maladie métastatique de faible volume (stade IIA/ IIB < 3 cm)

La radiothérapie est le traitement de référence : respectivement 30 et 36 Gy (IIA et IIB < 3 cm), para-aortique incluant l'axe iliaque ipsilatéral, la limite latérale doit excéder de 10 mm la limite tumorale.

La chimiothérapie (3 BEP ou 4 EP) est une alternative pour les stades IIB.

Les survies sans récurrence à 6 ans pour les stades IIA et IIB sont respectivement de 95 et 89 %. La survie globale approche 100 %.

TGS métastatiques avancées (IIB > 3 cm - IIC - III)

Les patients ayant un stade IIB avec des ganglions rétropéritonéaux > 3 cm et tous les autres patients métastatiques seront

traités par 3 ou 4 cycles de BEP respectivement en fonction du groupe pronostic de l'IGCCCG bon ou intermédiaire.

TGNS métastatiques

TGNS métastatiques de bon pronostic

Le traitement de référence des TGNS de bon pronostic repose sur 3 cycles de BEP (bléomycine (B) 30 UI J1-8-15 ; étoposide (E) 100 mg/m² J1-5 et cisplatine (P) 20 mg/m² J1-5) ou 4 cycles d'EP en cas de contre-indication à la bléomycine [27] (Niveau de preuve 2b).

En cas de refus d'une chimiothérapie de première intention, chez les patients de stade IIA de bon pronostic, une LDNRP peut être envisagée, suivie d'une chimiothérapie adjuvante par deux cycles de BEP en cas de présence de plus de deux ganglions envahis ou de rupture capsulaire de l'adénopathie sur la LDNRP. Ces deux approches conduisent

à un taux de rémission complète de 98 % (Niveau de preuve 2b) [28].

Les rares cas de stade IIA sans élévation de marqueurs peuvent être traités par LDNRP ou surveillance. Une évaluation biologique et morphologique doit être faite à 6 semaines. La stabilité ou l'augmentation des lésions, à marqueurs toujours normaux, oriente vers la présence d'un tératome pur et donc pour une lymphadénectomie [29], même s'il ne faut pas méconnaître la possibilité d'un envahissement par un carcinome embryonnaire pur qui ne sécrète pas de marqueurs et dont l'évolution est rapide et nécessite une chimiothérapie première (le PET-scan peut permettre de discriminer tératome et tumeur active).

TGNS métastatiques de pronostic intermédiaire

Les patients atteints d'une tumeur de pronostic intermédiaire doivent être traités par 4 cycles de BEP (Niveau de preuve 1b). En cas de contre-indication à la bléomycine, les patients seront traités par 4 cycles de VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatine).

TGNS métastatiques de mauvais pronostic

Les patients atteints d'une tumeur de mauvais pronostic doivent être traités par 4 cycles de BEP, avec un taux de survie sans progression de 45 à 50 % (Niveau de preuve 1b) [30]. Face à la complexité de la prise en charge de ces patients, il est recommandé de les orienter au sein de centres spécialisés et de les inclure dans des essais thérapeutiques (Niveau de preuve 1b).

Évaluation des tumeurs métastatiques en cas de chimiothérapie

En cours de chimiothérapie

Les marqueurs doivent être évalués toutes les semaines, en cours de chimiothérapie lorsqu'ils sont élevés, et à chaque cycle en cas de normalité.

Pour les tumeurs de mauvais pronostic, la cinétique de décroissance des marqueurs entre J1 et J21 a une valeur pronostique sur la survie. En cas de bonne décroissance des marqueurs, les patients doivent être traités par 4 cycles de BEP. Dans le cas contraire les patients pourraient bénéficier à l'issue du 1^{er} cycle de BEP, d'un traitement *dose dense* (2 cycles de paclitaxel-BEP + oxaliplatine puis 2 cycles de cisplatine, ifosfamide, bléomycine) qui améliore significativement la survie sans progression à 3 ans (59 % vs 48 %) par rapport aux 4 cycles de BEP classique [31].

Après 2 cycles de chimiothérapie, une réévaluation de l'imagerie TDM TAP doit être réalisée en cas de forte suspicion d'une chirurgie des masses résiduelles à venir (volume important > 3 cm et/ou présence de tératome dans la tumeur primitive au diagnostic). Si le taux de marqueurs régresse,

la chimiothérapie doit être poursuivie jusqu'à son terme, y compris en cas de croissance morphologique de la masse tumorale (Niveau de preuve 2a).

En cas d'augmentation des marqueurs sous chimiothérapie en général après le 3^e ou 4^e cycle (situation extrêmement 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 (Niveau de preuve 3).

En fin de chimiothérapie

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et les marqueurs sériques doivent être réévalués 3 à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie et interprétés selon les critères RECIST 1.1 [32].

La TEP-TDM au 18FDG a montré un intérêt dans le bilan de réévaluation des TGS métastatiques présentant des masses résiduelles > 3 cm, 4 à 6 semaines après la fin d'une chimiothérapie afin de se déterminer entre une surveillance ou la réalisation d'une chirurgie des masses résiduelles (Niveau de preuve 2b).

La TEP-TDM au 18FDG n'a pas de place dans l'évaluation des masses résiduelles de TGNS du fait de l'absence de fixation du tératome [33].

Une chimiothérapie de rattrapage est le plus souvent nécessaire 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 après chimiothérapie

Tumeurs germinales séminomateuse (TGS)

Les masses résiduelles de TGS doivent faire l'objet d'une réévaluation biologique et morphologique (TDM ± TEP-TDM), entre 3 et 6 mois postchimiothérapie avant une éventuelle résection, leur régression est habituellement retardée [34] (Niveau de preuve 3).

En cas de masse < 3 cm, une surveillance attentive est recommandée, la TEP-TDM au 18FDG est optionnelle (Niveau de preuve 2b).

En cas de masse > 3 cm, il est recommandé de réaliser une TEP-TDM au 18FDG pour apprécier la présence d'une activité métabolique témoin de tissu tumoral actif qui indique une résection par LDNRP (Fig. 2).

En cas de tumeur active présente lors de la LDNRP, il peut être discuté soit une surveillance, soit une radiothérapie, soit une chimiothérapie complémentaire. Il n'existe pas de standard de recommandation.

En cas de progression sous chimiothérapie, un traitement pourra être proposé incluant une chimiothérapie de rattrapage et éventuellement une chirurgie (Niveau de preuve 2b).

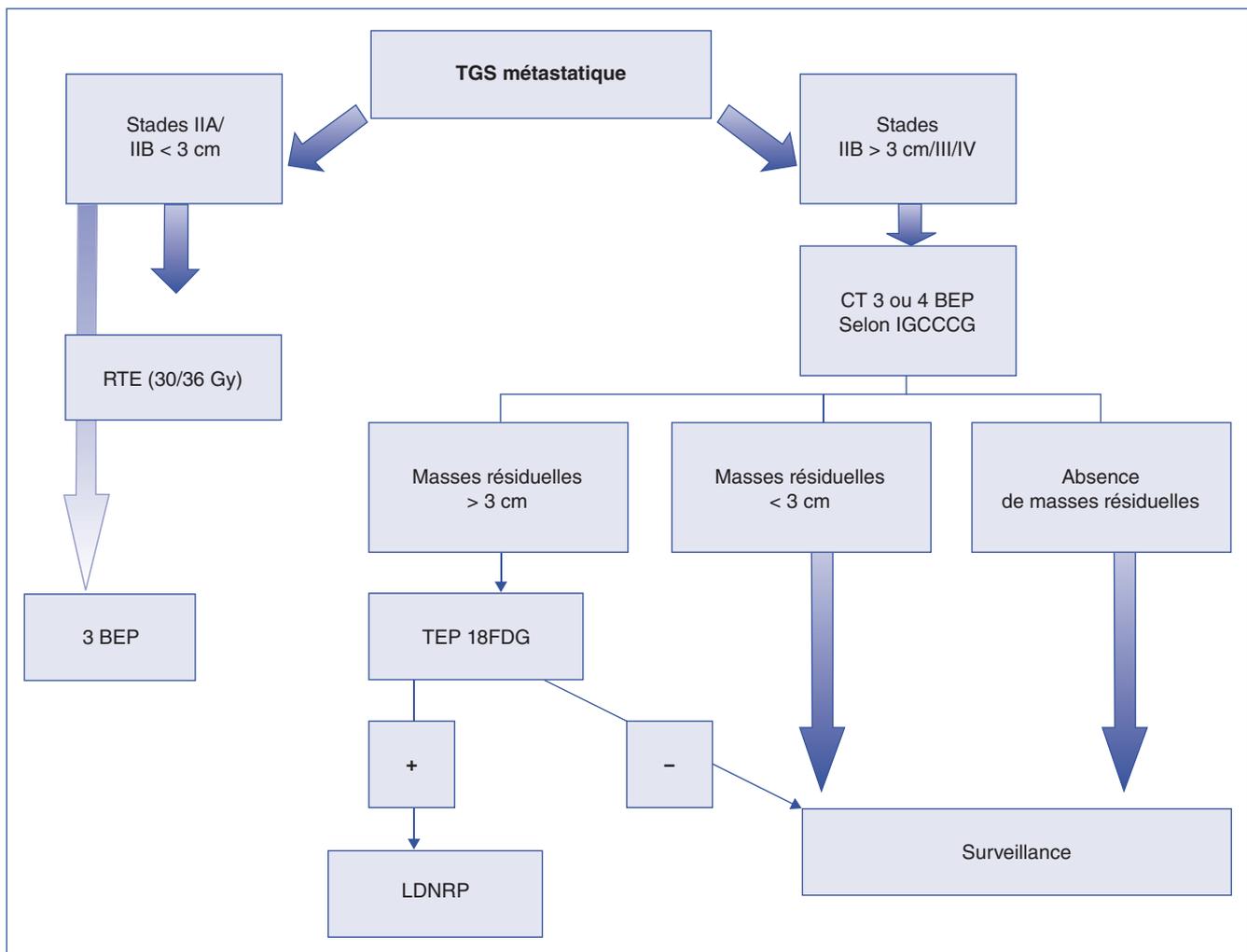


Figure 2. Stratégie de prise en charge des TGS métastatiques.

Tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS)

En cas de normalisation des marqueurs, toute masse résiduelle *supra*-centimétrique (critères RECIST 1.1) doit faire l'objet d'une résection chirurgicale 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie [32,35] (Niveau de preuve 2b).

La TEP-TDM au 18FDG n'a pas de place dans cette situation [33].

L'ensemble des sites métastatiques doit être concerné et, en aucun cas, se limiter à l'exérèse des masses macroscopiquement visibles. Il s'agit d'une chirurgie régionale, multidisciplinaire, pouvant nécessiter le sacrifice d'organes voisins et des procédures de chirurgie vasculaire dont la fréquence est liée à la taille de la tumeur et le pronostic IGCCCG de la maladie [36]. La résection concerne l'ensemble du territoire de drainage du testicule concerné et doit être bilatéral en cas d'adénopathie en dehors de ce territoire ou de tumeur active ou de tératome. Une conservation nerveuse doit être effectuée dans la mesure des possibilités techniques (Niveau de preuve 2a).

La résection de masses résiduelles de TGNS post-chimiothérapie comporte du tissu tumoral actif dans 10 % des cas, du tératome dans 45 % des cas et de la nécrose dans 45 % des cas. La présence exclusive de tératome ou de nécrose au sein des masses résiduelles n'indique pas de chimiothérapie complémentaire. La présence de tumeur active au sein des masses indique l'administration d'une chimiothérapie à base de cisplatine, seulement en cas de résection incomplète (pour les patients de mauvais pronostic) ou de proportion de carcinome actif > 10 % dans le curage [35] (Niveau de preuve 3). Le pronostic est très détérioré en cas de tissu tumoral actif retrouvé dans les masses résiduelles après une seconde, voire une troisième ligne de chimiothérapie et n'est pas amélioré par une nouvelle chimiothérapie postopératoire.

Récidives tumorales après chimiothérapie ou maladie réfractaire à la chimiothérapie

Les patients en récurrence doivent être classés selon la classification internationale des patients en rechute, répartis en

5 groupes [37]. La prise en charge d'une récidive tumorale après chimiothérapie ou maladie réfractaire à la chimiothérapie repose sur la chimiothérapie de rattrapage.

Plusieurs combinaisons de chimiothérapie sont indiquées (4 PEI/VIP : cisplatine, etoposide, isofosfamide ; 4 TIP : cisplatine, isofosfamide, paclitaxel (hors AMM) ; 4 VeP : vinblastine, isofosfamide, cisplatine) qui conduisent à un taux de rémission à long terme de 15 à 50 % [38,39] (Niveau de preuve 2b) 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 [37] (Niveau de preuve 2b).

La chimiothérapie intensive n'a pas prouvé de supériorité par rapport à un traitement de rattrapage dans les études de phase III déjà réalisées dans cette situation. L'analyse rétrospective semblerait montrer une amélioration de la survie dans tous les sous-groupes pronostiques [40]. Le paclitaxel (hors AMM) et la gemcitabine ont prouvé une efficacité dans le traitement de maladie réfractaire par une action synergique avec le cisplatine [41] (Niveau de preuve 2b).

Récidives tardives

Les récidives tardives sont définies comme toute forme de récidive survenant plus de 2 ans après une chimiothérapie initialement efficace pour une maladie métastatique.

Le traitement de référence est chirurgical avec une résection de toutes les lésions identifiées, quel que soit le taux de marqueurs tumoraux, dans le but d'éliminer les récidives de tumeur active, de tératome ou une seconde tumeur germinale [42] (Niveau de preuve 3).

En cas de lésion non extirpable, des biopsies doivent être réalisées afin d'orienter un traitement systémique de seconde ligne. La chirurgie d'exérèse peut être proposée après une chimiothérapie de sauvetage en cas de réponse au traitement.

En cas de lésion inextirpable, mais localisée, la radiothérapie trouve une indication pour les séminomes. Une chirurgie de sauvetage des masses résiduelles après chimiothérapie de sauvetage peut être réalisée 4 à 6 semaines après normalisation ou stabilisation en plateau des marqueurs [43] (Niveau de preuve 2b).

Suivi après traitement curatif

Actuellement, il n'existe aucune étude évaluant la fréquence et le mode de surveillance.

Le choix des examens à réaliser pour le suivi des patients répond à des principes généraux : la fréquence et la durée des examens de surveillance doivent être adaptées à l'histoire naturelle, les examens doivent explorer les sites de récidives les plus fréquemment concernés et avoir de bonnes valeurs prédictives.

La majorité des récidives interviennent dans les 2 premières années, cependant la possibilité de récidives tardives après 5 ans peut justifier une surveillance à long terme. Après LDNRP, les récidives rétropéritonéales sont rares et la surveillance doit se concentrer sur le thorax. La chimiothérapie et la radiothérapie accroissent sensiblement le risque de second cancer à long terme.

Une seule étude randomisée a démontré l'intérêt de réduire la fréquence de surveillance des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) de stade I, par tomodensitométrie, à 3 et 12 mois la première année [44]. Pour le reste, il ne s'agit que d'avis d'experts (Tableaux 7, 8 et 9).

Tableau 7. Recommandations minimales de suivi pour les TGNS de stade I.

		1 ^{re} année	2 ^e année	3 à 10 ans
TGNS stade I Surveillance	Examen clinique	4 fois	4 fois	1 fois par an
	Marqueurs tumoraux	6 fois	4 fois	2 fois la 3 ^e puis 1 fois par an
	TDM thorax-abdo-pelvis	2 fois (M3 - M12)	2 fois	1 fois à 3 ans 1 fois à 5 ans
		1 ^{re} année	2 ^e année	3 à 10 ans
TGNS stade I Postchimio LDNRP	Examen clinique	4 fois	4 fois	1 fois par an
	Marqueurs tumoraux	4 fois	4 fois	1 fois par an
	TDM thorax-abdo-pelvis	1 fois	1 fois	1 fois à 5 ans

Tableau 8. Recommandations minimales de suivi des TGS de stade I.

		1 ^{re} année	2 ^e année	3 à 10 ans
TGS stade I Surveillance	Examen clinique	3 fois	3 fois	1 fois par an
	Marqueurs tumoraux	3 fois	3 fois	1 fois par an
	TDM thorax-abdo-pelvis	2 fois	2 fois	1 fois à 5 ans
		1 ^{re} année	2 ^e année	3 à 5 ans
TGS stade I Postchimio RTE	Examen clinique	2 fois	2 fois	1 fois par an
	Marqueurs tumoraux	2 fois	2 fois	1 fois par an
	TDM thorax-abdo-pelvis	1 fois	1 fois	-

Tableau 9. Recommandations minimales de suivi post-thérapeutique des TGS et TGNS de stade métastatique en rémission après chimiothérapie.

	1 ^{re*} année	2 ^e année	3 à 5 ans	5 à 10 ans
Examen clinique	4 fois	4 fois	2 fois par an	1 fois par an
Marqueurs tumoraux	6 fois	6 fois	2 fois par an	1 fois par an
TDM thorax-abdo-pelvis ^{*,†}	2 fois	2 fois	1 fois	-
TDM encéphalique [°]	Si indiqué	Si indiqué	Si indiqué	Si indiqué

*Une TDM abdominale doit être réalisée au moins une fois par an en cas de tératome découvert dans le retro-péritoine.

†Si l'évaluation post chimiothérapie d'un séminome métastatique montre une masse résiduelle > 3cm, une TDM appropriée doit être réalisée à 2 et 4 mois afin de s'assurer de la poursuite de régression. Si disponible, un TEP-FDG peut être réalisé.

°Patients souffrant de céphalées, ou tout autre symptôme neurologique central.

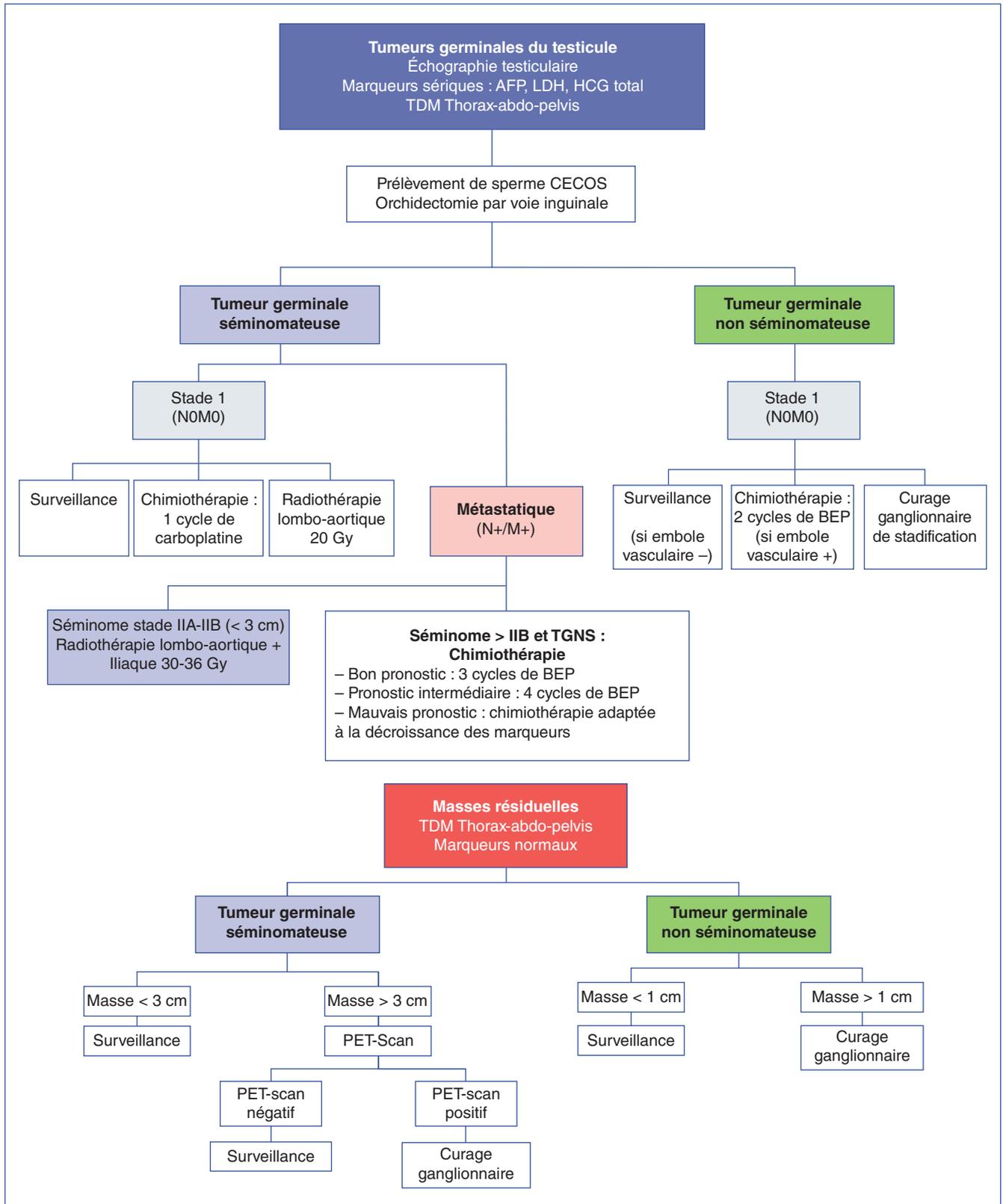


Figure 3. Grandes lignes non exhaustives de la prise en charge des cancers du testicule (« minimum requis »).

Liens d'intérêts

X. Durand : Essais cliniques (Pierre Fabre, Ipsen, Takeda) ; Conférences : intervenant (Sanofi, Janssen) ; Conférences : auditeur (Astellas).

J. Rigaud : Essais cliniques (Ligue contre le cancer INNATE PHARMA, Ipsen, Pfizer, Baxter, Lilly, Astellas, Takeda, Grunenthal) ; Rapports d'expertise (INCa) ; Conseil (Intuitive Surgical) ; Conférences : intervenant (Novartis, Ipsen, Takeda, GSK, AstraZeneca, Astellas, Intuitive Surgical) ; Conférences : (Pierre Fabre, Ipsen, Takeda, Sanofi, Astellas, Grunenthal, Intuitive Surgical).

C. Avancès, A. Fléchon, P. Sèbe, N. Mottet et F. Iborra ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêts pour cet article.

P. Camparo : Conférences : intervenant (Sanofi).

T. Murez : Rapports d'expertise (Janssen) ; Conférences : intervenant (Sanofi) ; Conférences : auditeur (Janssen, Zambon, Ferring, Astellas, Ipsen, Takeda, Pfizer, GSK).

S. Culine : Essais cliniques (Amgen, Janssen, Pierre Fabre, Astellas, Merck, Roche) ; Conseil (Bayer, Sanofi) ; Conférences : intervenant (Astellas, Ferring, Ipsen).

P. Coloby : Essais cliniques (Ferring, Sanofi Aventis) ; Conseil (Ferring, Janssen, Keocyt) ; Conférences : intervenant (Astellas, AstraZeneca, Ferring, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda) ; Conférences : auditeur (Astellas, Ferring, GSK, Ipsen, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda).

M. Soulié : Essais cliniques (AFU-GETUG - PHRC) ; Rapports d'expertise (HAS et INCa) ; Conseil (Boards Ferring, Sanofi, Janssen) ; Conférences : intervenant (Astellas, GSK, Ipsen, Janssen, Pierre Fabre, Novartis, Sanofi, Takeda, Zambon) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Ferring, Janssen, Pierre Fabre).

Références

- [1] Durand X, Rigaud J, Avances C, Camparo P, Culine S, Iborra F, et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : Tumeurs germinales du testicule. *Prog Urol* 2010;20:S297-309.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
- [3] Walschaerts M, Huyghe E, Muller A, Bachaud JM, Bujan L, Thonneau P. Doubling of testicular cancer incidence rate over the last 20 years in southern France. *Cancer Causes Control* 2008;19:155-61.
- [4] Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Onco* 2013.
- [5] Stang A, Jansen L, Trabert B, Rusner C, Eberle A, Katalinic A, et al. Survival after a diagnosis of testicular germ cell cancers in Germany and the United States, 2002-2006: A high resolution study by histology and age. *Cancer Epidemiol* 2013;37:492-7.
- [6] Tsili AC, Argyropoulou MI, Giannakis D, Sofikitis N, Tsimpoulas K. MRI in the characterization and local staging of testicular neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:682-9.
- [7] 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;22:1034-9.
- [8] Heidenreich A, Weissbach L, Holth W, Albers P, Kliesch S, Kohrmann KU, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001;166:2161-5.
- [9] 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* 2002;20:4448-52.
- [10] Mortensen MS, Gundgaard MG, Lauritsen J, Agerbaek M, Holm NV, Von der Maase H, et al. A nationwide cohort study of surveillance for stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2013;31:abstr. 4502.
- [11] 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;21:1505-12.
- [12] 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;15:594-603.
- [13] Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293-300.
- [14] Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Saenz A, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14:867-72.
- [15] 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;23:1200-8.
- [16] Beard CJ, Travis LB, Chen MH, Arvold ND, Nguyen PL, Martin NE, et al. Outcomes in stage I testicular seminoma: A population-based study of 9193 patients. *Cancer* 2013;119:2771-7.
- [17] Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krege S, et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003;169:1710-4.
- [18] Oliver RT, Ong J, Shamash J, Ravi R, Nagud V, Harper P, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology* 2004;63:556-61.
- [19] Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchietomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001;165:441-4.
- [20] Tandstad T, Cavallin-Stahl E, Dahl O, Hagnes HS, Langberg CW, Laurell A, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I, nonseminoma: Mature and expanded results from the SWENO-TECA group. *J Clin Oncol* 2013;31:abstr. 4553.
- [21] Rassweiler JJ, Scheitlin W, Heidenreich A, Laguna MP, Janetschek G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A European perspective. *Eur Urol* 2008;54:1004-15.
- [22] Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, 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;26:2966-72.
- [23] 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;14:1106-13.
- [24] Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, Gaspard MH, Mourey L, Bujan L, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell

- tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol* 2004;46:209-14;discussion 14-5.
- [25] Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWE-NOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009;27:2122-8.
- [26] 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;88:828-31.
- [27] Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Theodore 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;18:917-24.
- [28] 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;22:464-7.
- [29] Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1998;25:451-9.
- [30] 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;25:247-56.
- [31] Fizazi K, Pagliaro LC, Flechon A, Mardiak J, Geoffrois L, Kerbrat P, et al. A phase III trial of personalized chemotherapy based on serum tumor marker decline in poor-prognosis germ-cell tumors: Results of GETUG 13. *J Clin Oncol* 2013;31:abstr LBA4500.
- [32] 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* 2009;45:261-7.
- [33] 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;26:5930-5.
- [34] Fossa SD, Borge L, Aass N, Johannessen NB, Stenwig AE, Kaalhus O. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987;5:1071-7.
- [35] Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy: results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19:2647-57.
- [36] Winter C, Pfister D, Busch J, Bingol C, Ranft U, Schrader M, et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. *Eur Urol* 2012;61:403-9.
- [37] International Prognostic Factors Study G, Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn LH, 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;28:4906-11.
- [38] Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427-31.
- [39] Haugnes HS, Laurell A, Stierner U, Bremnes RM, Dahl O, Cavallin-Stahl E, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer - a report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Acta Oncol* 2012;51:168-76.
- [40] 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;29:2178-84.
- [41] Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-55.
- [42] George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol* 2003;21:113-22.
- [43] Durand X, Avances C, Flechon A, Mottet N, sous-comite OGE-dcdcdIAfdu. Recidives tardives des tumeurs germinales du testicule. *Prog Urol* 2010;20:416-24.
- [44] Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, Vasey PA, Aass N, Huddart 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;25:1310-5.