



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: testicular germ cell cancer



Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : tumeurs germinales du testicule

**T. Murez^{a,b,*}, A. Fléchon^{a,c}, N. Branger^{a,d},
P.-H. Savoie^{a,e}, L. Rocher^{a,f,g}, P. Camparo^{a,h},
P. Neuville^{a,i}, L. Ferretti^{a,j,k}, A. Van Hove^{a,l},
M. Roupret^{a,m}**

^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 et de transplantation rénale, CHU de Montpellier, 371 av du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^c Département d'oncologie médicale, Centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

^d Département d'urologie, Institut Paoli-Calmettes, 232 Bd de Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France

^e Service de chirurgie urologique, Hôpital d'instruction des armées Sainte Anne, BP 600, 83800 Toulon cedex 09, France

^f Service de Radiologie, Hôpital Antoine Béclère, APHP, 157 rue de la porte de Trivaux, 92140 Clamart, France

^g Université Paris Saclay, BIOMAPS, 63 avenue Gabriel Péri, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France

^h Institut de pathologie des Hauts de France, 51 rue Jeanne d'Arc, 80000 Amiens, France

ⁱ Service d'urologie, CHU de Lyon, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

^j Service d'urologie, MSP Bordeaux Bagatelle, 203 Route de Toulouse, 33401 Talence, France

* Corresponding author. CHU Lapeyronie, Service d'urologie et transplantation rénale, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France.

E-mail address: t-murez@chu-montpellier.fr (T. Murez).

^k Service d'urologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 1 place Amélie Rabat Léon, 33300 Bordeaux, France

^l Département d'urologie, Hôpital Européen de Marseille, 6 rue Désirée Clary, 13003 Marseille, France

^m Service d'urologie, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

KEYWORDS

Testicular cancer;
Orchidectomy;
Radiotherapy;
Chemotherapy;
BEP;
Retroperitoneal
lymph node
dissection

Summary

Objective. – Updated Recommendations for the management of testicular germ cell cancer.
Materials and methods. – Comprehensive review of the literature on PubMed since 2020 concerning the diagnosis, treatment and follow-up of testicular germ cell cancer (TGCT), and the safety of treatments. The level of evidence of the references was evaluated.

Results. – The initial work-up for patients with testicular germ cell cancer is based on a clinical examination, biochemical (AFP, total hCG and LDH serum markers) and radiological assessment (scrotal ultrasound and thoracic-abdominal-pelvic [TAP] CT). Inguinal orchiectomy is the first therapeutic step whereby the histological diagnosis can be made, and the local stage and risk factors for stage I non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT) can be determined. For patients with pure stage-I seminoma, the risk of progression is 15 to 20%. Therefore, surveillance in compliant patients is preferable; adjuvant chemotherapy with carboplatin AUC 7 is an option; and indications for para-aortic radiotherapy are limited. For patients with stage I NSGCT, there are various options between surveillance and a risk-adapted strategy (surveillance or 1 cycle of BEP [Bleomycin Etoposide Cisplatin] depending on the absence or presence of vascular emboli within the tumour). Retroperitoneal lymph node dissection for staging has a very limited role. The treatment for metastatic TGCT is BEP chemotherapy in the absence of any contraindication to bleomycin, for which the number of cycles is determined according to the prognostic risk group of the International Germ Cell Cancer Consortium Group (IGCCCG). Para-aortic radiotherapy is still a standard in stage IIA seminomatous germ cell tumours (SGCT). After chemotherapy, the size of residual masses should be assessed by TAP scan for NSGCT: retroperitoneal lymph node dissection is recommended for any residual mass of more than 1 cm, and all other metastatic sites should be excised. For SGCT, reassessment by 18F-FDG PET is required to specify the surgical indication for residual masses > 3 cm. Surgery is still rare in these situations.

Conclusion. – By adhering to TGCT management recommendations, excellent disease-specific survival rates are achieved; 99% for stage I and over 85% for metastatic stages.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

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 2020 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 examen clinique, une évaluation biologique (par le dosage de marqueurs sériques AFP, hCG totale, LDH) et radiologique (échographie scrotale et tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne [TAP]). L'orchidectomie 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 tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) de stades I. Pour les patients atteints d'un séminome pur de stade I, le 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 lombo-aortiques 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 [Bléomycine Etoposide Cisplatine] en fonction de la présence ou non d'embolies 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 (International Germ Cell Cancer Consortium Group). La radiothérapie lombo-aortique est encore un standard dans les tumeurs germinales séminomateuses (TGS) de stade IIA. A 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 rétro-péritonéal est recommandé pour toute masse résiduelle supérieure à 1 cm, ainsi que l'exérèse de tous les autres sites métastatiques. Pour les TGS, une réévaluation par TEP-18FDG est nécessaire pour préciser l'indication chirurgicale des masses résiduelles > 3 cm. 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 plus de 85 % pour les stades métastatiques.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

English version

Abbreviations

TGCT	testicular germ cell tumour
SGCT	seminomatous germ cell tumour
NSGCT	non-seminomatous germ cell tumour
mGCT	metastatic germ cell tumour
GCNIS	germ cell neoplasia in situ
CT	computed tomography
MRI	magnetic resonance imaging
AFP	alpha feto protein
LDH	lactate dehydrogenase
hCGt	total human chorionic gonadotropin
18FDG	PET positron emission tomography with 18-fluorodesoxyglucose
IGCCCG	international germ cell collaborative consensus group

Introduction

Epidemiology

In 98% of the cases malignant tumours of the testis are germ cell tumours (GCT), divided into pure seminomatous GCT (SGCT) and non-seminomatous GCT (NSGCT) in 60 and 40% of the cases respectively [1].

Germ cell tumours (GCT) are rare, with 2,769 new cases in France in 2018 compared to 1,319 in 1990 [1]. An increase in incidence was reported in France (+21.3% between 2000 and 2014) [2] and worldwide [3,4]. A further estimated increase of 28% is expected by 2025 [5].

The peak incidence is between 30 and 34 years of age [6], with seminomas appearing later, at around 39 years of age on average.

Risk factors

There is a consensus on some risk factors for GCT [7]: testicular dysgenesis syndrome (cryptorchidism, hypospadias, hypo- or infertility), personal or family history (1st degree) of GCT and testicular atrophy (<12 ml).

Others are being discussed, such as cannabis use [8], pesticides, organic solvents and morphometrics.

Isolated testicular microlithiasis should not be considered as a risk factor, but its association with known risk factors

may call for semi-annual or annual ultrasound surveillance and histological comparison in case of focal lesions [9].

Diagnosis and pre-therapeutic assessment

Symptoms and clinical context

In general, GCT is diagnosed as a result of local symptoms: palpation of a hard, asymptomatic scrotal mass, sometimes at the end of a painful episode. There is no affinity to a particular side. Bilateral synchronous involvement is exceptional and the disease is localised in 60–70% of the cases [10].

In less than 5% of the cases, the diagnosis will be suggested as a result of regional or general symptoms: abdominal pain or mass, respiratory distress, gynaecomastia, Virchow's node [10].

Paraclinical examinations

Serum tumour markers

Measurement of 3 serum markers is recommended before and after orchidectomy, for their diagnostic and prognostic value respectively. They are elevated in 60% of patients at diagnosis (50.2% of stage I and 93% of stage III) [11]. Negative markers do not eliminate the diagnosis. It is their postoperative value that forms the basis of prognostic classifications in case of metastatic disease.

The interpretation of their kinetics requires knowledge of their half-life:

- **Alpha-fetoprotein (AFP)** is mainly produced by endodermal sinus tumours and embryonic carcinoma. It is not secreted by seminoma or choriocarcinoma. Its half-life is 5–7 days. It is non-specific and can be found in digestive oncology (hepatocellular carcinoma, and pancreatic and stomach cancers) and in certain non-tumour liver diseases.
- **Total human chorionic gonadotropin (hCGt)** is routinely secreted by choriocarcinoma but can be found in some embryonic carcinomas and in 10–20% of seminomas. Its half-life is 24–36 hours. The levels may appear high in case of elevation of the β subunit of LH or pituitary production of β hCG. The prognostic classifications are based on the value of the total hCG assay.
- **Lactate dehydrogenases (LDH)** are non-specific and correlate with cell turnover and tumour volume.

The persistence of elevated markers after orchidectomy without CT-detectable lesions (stage IS) may indicate the presence of micro-metastatic disease and requires assessment of marker kinetics and CT re-evaluation before making a decision concerning chemotherapy.

When chemotherapy is indicated for metastasis, only the markers measured at the beginning of oncological treatment allow a precise IGCCCG classification, the perioperative markers being sources of under- and over-staging [12].

Other biochemical examinations

Depending on the context, hormone assays (including serum testosterone, oestradiol, FSH and LH) may be suggested. Retrospective data suggest a decrease in residual testicular endocrine function after surgery and even more so after BEP chemotherapy, which may require androgen supplementation in 11–15% of the cases [13].

Promising new biomarkers are being evaluated, such as PCR assays for serum microRNAs (notably miR-371a-3p [14] and miR-375 [15]) in diagnostic and prognostic contexts [16]. As it stands, their use cannot be transferred to clinical practice.

Scrotal imaging

Scrotal Doppler ultrasound is systematically recommended, which makes it possible to distinguish between intra- and extra-testicular lesions, and to consider certain benign lesions, with a sensitivity > 95% when associated with clinical examination [17]. The appearance on ultrasound may be suggestive of NSGCT, which is usually more heterogeneous than SGCT, which is usually in the form of hypoechoic nodules that are more or less confluent and vascularised on colour Doppler) [18].

Non-palpable testicular nodules were reported in 2.9% of the ultrasounds performed for infertility [19]. In this population, germ cell tumours are possible, but rarer, and it is important to mention other diagnoses, such as stromal tumours with vascularised Leydig cells (7% of non-palpable lesions) most often benign when small [20].

Burnt-out tumours have a particular ultrasound presentation in the form of hypoechoic hypovascularised plaques, because they are entirely or partially replaced by fibrosis, frequently associated with foci of microliths

and/or macrocalcifications [21–23]. Ultrasound is also useful for assessing the appearance of the contralateral testicle (non-palpable tumour, microlithiasis, etc.).

Scrotal MRI can be useful in case of an inconclusive ultrasound, to help determine malignancy with sensitivity, specificity and accuracy of 100%, 87.5% and 92.8% respectively [22,24–26].

Contrast ultrasound and ultrasound elastography are being evaluated for their diagnostic capability and are not recommended in current practice [27]

Abdominal-pelvic and thoracic imaging

Abdominal-pelvic CT is routinely recommended for evaluation of the retroperitoneal lymph node stage. The sensitivity is 67–80% for a threshold target set at 10 mm [28]. It also allows the detection of possibly visceral metastases.

Abdominal MRI can be performed for lymph node evaluation if there is a contraindication to CT scan with contrast enhancement or if the patient refuses to be irradiated [29], and provides results equivalent to a CT scan.

A chest CT scan is the most sensitive examination for the detection of pulmonary metastases or mediastinal adenopathies. The specificity is reduced by the rate of false positives (non-specific pulmonary micronodules) [21]. In the vast majority of cases, the practice is to perform a thoracic-abdominal-pelvic CT scan.

Other imaging modalities

Brain MRI is recommended in case of neurological symptoms and in subjects at risk: choriocarcinoma, poor IGCCCG prognosis (10% of the brain lesions), extensive pulmonary metastases and primary non-seminomatous anterior mediastinal mass. Only 1–2% of the patients will have brain metastases, but they are identified in 40% of those who die from progressive disease [30].

18FDG PET is not recommended in the initial staging of GCT. The false negatives include mature teratoma and sub-centimetric adenopathies [18,21].

Other imaging tests (bone scintigraphy, liver ultrasound, etc.) can be envisaged according to the clinical context.

[Recommendation Table 1](#)

Recommendation table 1 Recommendations for initial paraclinical assessment of GCT.

Examination	Recommendations	Level
Serum tumour markers (hCGt, AFP, LDH)	Routine	High
Scrotal ultrasound	Routine	High
TAP scan	Routine	High
Abdominal MRI	In case of contraindication to CT scan, for lymph node evaluation	High
Brain imaging	In case of symptoms or in at-risk subjects	High
Bone scintigraphy	In case of symptoms	High
18FDG PET	Not recommended	High

Pathological diagnosis

The role of testicular biopsy

Percutaneous biopsy of testicular GCT is forbidden.

If there is any doubt concerning the diagnosis, a partial inguinal orchiectomy may be discussed, especially in case of a small and/or non-palpable tumour. A literature review reported a 17% rate of malignancy in this context [31].

Radical orchiectomy for benign tumours can be avoided with an extemporaneous analysis, [32] with a sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of 99%, 96%, 98% and 97% respectively [33]. Conversely, a subcentimetric malignant tumour may degenerate and should be treated in the same way as a palpable tumour [34], i.e., by radical orchidectomy.

Biopsies of the testicle contralateral to the GCT (performed inguinally) have been proposed considering the observed risk of GCNIS of up to 7.2% [35]. They are not systematically recommended because of their benefit-risk ratio: the morbidity is approximately 3%. They can be discussed for patients at risk, i.e., young subjects with microlithiasis and at least one risk factor for GCT (section I.B) [36].

Surgical aspects - orchiectomy

Inguinal orchiectomy is the local treatment of choice for testicular GCT. Chemotherapy is the primary treatment for large and/or symptomatic metastases. Orchiectomy should then be performed, and in 51.4% of the cases reveals the persistence of viable testicular GCT, 30.4% of which are teratomas [37].

The inguinal approach is essential to preserve lymphatic drainage and allow cord ligation at the internal inguinal ring as the first step ("no touch" technique).

A non-absorbable suture will enable identification in case of retroperitoneal lymph node dissection, for which it is the lower limit [38].

A testicular prosthesis can be offered at a later point in time, or at the same time without risk of complication [39].

Partial inguinal orchiectomy for GCT is only recommended in case of single testis or synchronous bilateral tumours. The indications are restrictive: normal endocrine function, tumour volume less than 30% of the gonadal volume and tumour diameter less than 2 cm. Healthy pulp will be biopsied to identify germ cell neoplasia *in situ* (GCNIS), which will put the patient at risk of local recurrence. If that is the case, the patient should agree to close surveillance including ultrasound.

Pathological analysis and report

The definitive diagnosis is based on the analysis of the orchiectomy specimen.

Macroscopic characteristics should be included: side, size of testis, major tumour axis, appearance of the epididymis, cord and tunica vaginalis and multifocality. Sampling should include: all macroscopically suspicious areas (one sample per cm of lesion if homogeneous; inclusion of all tumours less than 2 cm), including healthy parenchyma, testicular hilum, albuginea, epididymis, and proximal and distal sections of the cord [40,41].

Microscopic analysis should define the histological type according to the WHO 2016 [42] classification and should specify lymphovascular infiltration; involvement of the albuginea, tunica vaginalis, rete testis, epididymis and spermatic cord; and the presence of GCNIS. Immunohistochemical analysis is recommended in case of doubt.

Burn-out is a particular feature of germ cell tumours. This phenomenon should be considered in the presence of seminoma-type (but more rarely it may be an NSGCT) metastatic localisation (most often retroperitoneal) for which there is only a testicular cicatricial lesion on imaging. The histological diagnosis confirms the cicatricial nature of the testicular lesion, the primary tumour having regressed (burnt out) and now appearing only as a fibrous scar. Associated GCNIS lesions can be shown. The use of immunohistochemical techniques may be justified to show intratubular lesions. The antibody of choice is either PLAP or CD117.

Staging

TNM classification and serum tumour markers

The TNM classification (Table 1) is based on histological analysis and staging. It was updated in 2016 [43].

The classification of markers (Table 2) is based on post-operative testing in localised forms and on D1 of the first cycle in metastatic disease.

AJCC classification

The AJCC classification (Table 3) [44] incorporates the 2009 TNMS classification. Therapeutic management is highly dependent on a definition according to this system.

Prognostic classifications

Localised stages

In the localised stages, prognostic factors are used to define the adjuvant therapeutic strategy that is adapted to the risk.

In SGCT, size is continuously correlated with the risk of recurrence, ranging from 9% for 1 cm to 26% for 9 cm [45].

In NSGCT, lymphovascular invasion (LVI) is the only predictor of recurrence (up to 50%) in multivariate analysis. The high percentage (> 50%) of embryonal carcinoma and the proliferation index can be considered as additional risk factors [46].

Metastatic stages

The International Germ Cell Tumour Collaborative Group (IGCCCG) established a classification for metastatic disease in 1997, based on primary tumour site characteristics, marker levels and metastatic sites [47]. The final classification is based on the marker assay on D1 of the first cycle and determines the number of cycles of chemotherapy.

The collaborative group updated the classification of metastatic disease in 2021 with the inclusion of patients from multiple centres treated with modern platinum-based combination chemotherapy. The application of the historical classification to recent populations has shown better progression-free and overall survival [48,49]. Multivariate analysis validated the inclusion of lung involvement and age in the prognosis of NSGCT; use of the 2.5 N threshold for LDH to classify SGCT as intermediate.

Table 1 TNM 2016 classification, 8th edition.

pT - primary tumour (suffix <i>m</i> for multiple synchronous tumours)	
pTx	Cannot be assessed
pT0	No evidence of primary tumour
pTis	Germ cell neoplasia in situ
pT1	Tumour limited to the testis (including rete testis invasion) without lymphovascular invasion.
pT1a*	< 3 cm *Subdivision T1a/b only applies to SGCT
pT1b*	≥ 3 cm *Subdivision T1a/b only applies to SGCT
pT2	Tumour limited to the testis (including rete testis invasion) with lymphovascular invasion within the testis or the spermatic cord OR Tumour invading the hilar soft tissue or epididymis or penetrating the visceral tunica vaginalis over the tunica albuginea with or without lymphovascular invasion
pT3	Tumour invades the spermatic cord in continuity (<i>a discontinuous invasion would be considered of lymphovascular origin and would be classified as stage M1</i>)
pT4	Tumour invades the scrotum with or without lymphovascular invasion
Retroperitoneal lymph nodes - Clinical classification cN (suffix <i>sn</i> for sentinel identification or <i>f</i> for fine needle aspiration/biopsy identification)	
cNx	Cannot be assessed
cN0	No lymph node metastasis
cN1	Metastasis in a single lymph node ≤ 2 cm in greatest dimension or multiple lymph nodes, ≤ 2 cm in greatest dimension
cN2	Metastasis in a single lymph node > 2 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, any one mass > 2 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
cN3	Metastasis with a lymph node mass > 5 cm in greatest dimension
Retroperitoneal lymph nodes - Pathological classification pN (suffix <i>sn</i> for sentinel identification or <i>f</i> for fine needle aspiration/biopsy identification)	
pNx	Cannot be assessed
pN0	No lymph node metastasis
pN1	Metastasis with a lymph node mass ≤ 2 cm in greatest dimension OR ≤ 5 lymph nodes all ≤ 5 cm
pN2	Metastasis with a lymph node mass >2 cm but ≤ 5 cm OR > 5 lymph nodes all ≤ 5 cm OR evidence of extranodal extension of tumour
pN3	Metastasis with a lymph node mass > 5 cm in greatest dimension
Distant metastases	
Mx	Cannot be assessed
M0	No metastasis
M1a	Lung metastases and lymph nodes outside the retroperitoneum
M1b	Other metastatic sites

An on-line calculator is available to establish the prognostic group of patients with NSGCT according to the 2021 update of the classification: <https://eortc.shinyapps.io/IGCCCG-Update/>. However, to date, there are no studies that evaluate the use of the new classifications in the therapeutic management of patients.

Therefore, this text proposes use of the original classification presented in Table 4 in routine practice (survival data were updated).

In the context of SGCT, inclusion of the LDH value appears to be plausible in current practice, leading to the adoption of the new classification, outlined in Table 5.

Table 2 Staging serum tumour markers.

Serum tumour markers					
Sx	Cannot be assessed				
S0	Within normal limits				
	LDH (IU/l)		hCGt (IU/l)		AFP (ng/ml)
S1	< 1.5 N	AND	< 5,000	AND	< 1,000
S2	1.5 – 10 N	OR	5,000– 50,000	OR	1,000– 10,000
S3	> 10 N	OR	> 50,000	OR	> 10,000

Table 3 AJCC 2009 classification.

Stage 0	pTis	N0	M0	S0
Stage I - macroscopically localised forms				
Stage I	pT1 – pT4	N0	M0	Sx
Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stage IB	pT2 – pT4	N0	M0	S0
Stage IS	All pT	N0	M0	S1 – S3
Stage II - retroperitoneal lymph node involvement				
Stage II	All pT	N1 – N3	M0	Sx
Stage IIA	All pT	N1	M0	S0 – 1
Stage IIB	All pT	N2	M0	S0 – 1
Stage IIC	All pT	N3	M0	S0 – 1
Stage III - metastatic disease				
Stage III	All pT	Nx	M1	Sx
Stage IIIA	All pT	Nx	M1a	S0 – 1
Stage IIIB	All pT	N1 – N3	M0	S2
		Nx	M1a	S2
Stage IIIC	All pT	N1 – N3	M0	S3
		Nx	M1a	S3
		Nx	M1b	Sx

Table 4 IGCCCG prognostic classification of metastatic NSGCT.

Good prognosis group	
Primary testicular or retroperitoneal AND Absence of non-pulmonary visceral metastases AND S1	56% of the cases of NSGCT PFS at 5 years 90% OS at 5 years 96%
Intermediate prognosis group	
Primary testicular or retroperitoneal AND Absence of non-pulmonary visceral metastases AND S2	28% of the cases of NSGCT PFS at 5 years 78% OS at 5 years 89%
Poor prognosis group	
Primary mediastinal OR Non-pulmonary visceral metastasis OR S3	16% of the cases of NSGCT PFS at 5 years 54% OS at 5 years 67%

Table 5 IGCCCG prognostic classification of SGCT.

Good prognosis group	
Any primary germ cell AND Absence of non-pulmonary visceral metastases AND Normal AFP, regardless of hCGt levels LDH < 2.5N	90% of the cases of SGCT PFS at 5 years 89% OS at 5 years 95%
Intermediate prognosis group	
Any primary germ cell AND Non-pulmonary visceral metastasis AND Normal AFP, all levels of hCGt and LDH OR Absence of non-pulmonary visceral metastases AND Normal AFP, all hCGt levels, LDH ≥ 2.5N	10% of the cases of SGCT PFS at 5 years 79% OS at 5 years 88%
No poor prognosis group	

Therapeutic management

Preservation of fertility

Only 50% of the patients with SGCT who request cryopreservation have normal sperm concentrations [50]. Many aetiological hypotheses have been presented including: testicular dysgenesis syndrome, systemic effects, endocrine effects, immunity and testicular developmental disorders [51].

The number of cycles of chemotherapy and the performance of retroperitoneal lymph node dissection could be negative factors for post-therapy fertility. The reported rate of retrograde ejaculation was 1–9%, 11–29% and 75% respectively after staging lymphadenectomy and lymphadenectomy of residual masses with and without nerve preservation [51]. A prospective study conducted with CECOS reported altered sperm count and motility associated with an increase in aneuploidy in patients treated for GCT for 1 year after radiotherapy and 2 years after chemotherapy [52].

The recommendations concerning cryopreservation of sperm at CECOS are that it should ideally be before orchiectomy and must be before any chemotherapy, radiotherapy, or retroperitoneal surgery. It also has a forensic value. There is no scientific support for sacrificing the preservation of fertility as long as the time to orchiectomy remains reasonable [53].

In patients with an altered sperm count prior to treatment, combining the surgical oncological procedure with an oncoTESE allows the isolation of spermatozoa (depending on the technique and whether it is unilateral or bilateral) that can be used in medically assisted reproduction in 31.82 to 100% of the cases [54].

Multidisciplinary consultation

The presentation of GCT records is systematically recommended after orchiectomy, and in some doubtful cases before surgery.

Treatment of testicular stage I GCT

Germ cell neoplasia *in situ*

In the absence of treatment of GCNIS, the risk of new GCT in 5 years is approximately 50% [55]. A clear presentation of the medium-term risk enables the patient to weigh the benefit of deferred complementary treatment for paternity purposes and the risk of exposing himself to a new lesion.

The treatment of isolated GCNIS in a patient with a functional and healthy contralateral testis is radical orchiectomy [55].

If orchiectomy is not advisable (monorchidic patient) at the MDTM, scrotal radiotherapy with 16 to 20 Gy in fractions of 2 Gy enables eradication [55]. A minimum dose of 18 Gy could have been recommended [56]. However, it induces infertility and sometimes hypogonadism [55].

Stage I (IA/IB) SGCT

Stage IA/IB SGCT is characterised by normalisation of serum tumour markers (hCGt, AFP, LDH) after orchiectomy and by a TAP scan that shows no secondary lesions. CT scan is sometimes doubtful for lymph node elements, suggesting stage II. Repeating the examination after 6–8 weeks then helps in the choice of adjuvant treatment.

Surveillance

Systematic surveillance examinations of stage I seminomas show a recurrence rate of 17.7% at 5 years [57]. The majority of recurrences have a good prognosis, in subdiaphragmatic contexts. Up to 70% of all recurrences can be treated with radiotherapy alone rather than chemotherapy adapted to the IGCCCG prognostic risk group [58].

Risk factors are debatable and have a low power in predicting the prognosis of stage I SGCT [59]. Therefore, surveillance seems to be the first line of action, subject to perfect compliance by the patient [28]. The disease-specific and overall survival for stage I SGCT monitored in expert centres is more than 99% [60].

Adjuvant carboplatin chemotherapy

Adjuvant chemotherapy is based on a single cycle of AUC7 carboplatin (no marketing authorisation for this indication). One cycle of AUC7 carboplatin is not inferior to adjuvant radiotherapy (20 Gy, dogleg) in terms of recurrence rate (5% vs. 4%), recurrence time and disease-specific survival with a median follow-up of 5 years [61].

While acute toxicity is very low, the long-term side effects of this chemotherapy are still unknown.

Radiotherapy

The recommended protocol is a single dogleg irradiation at a dose of 20 Gy. It reduces the recurrence rate to 4% [62].

The rate of long-term side effects (less than 2%) and the risk of a second cancer should limit the indications to specific cases [63]. Adjuvant radiotherapy should not be offered as first-line therapy in young patients.

Indications

Surveillance of all patients treated for stage I SGCT would be legitimate due to a 17.7% overall risk of lymph node metastasis.

Whichever strategy is chosen, the disease-specific and overall survival rate is close to 100%.

The patient should be provided with information on all the therapeutic options and their risk-benefit ratio. Expected non-compliance may influence the decision to use adjuvant therapy.

The therapeutic strategy should be discussed in an MDTM. Finally, it is a decision that is shared with the patient.

[Recommendation Table 2](#)

Stage I NSGCT (IA/IB)**Surveillance**

Routine surveillance of stage I NSGCT is accompanied by a disease-specific survival rate of 99.1% at 15 years [64].

Nevertheless, it exposes to an overall risk of recurrence of 19%, varying from 14% to 44% depending on the absence or presence of LVI [65]. These relapses require chemotherapy, possibly combined with lymphadenectomy of residual masses. Progression occurs in 80% of the cases in the first year, 12% in the second, 6% in the third and 1% in the fourth and fifth. This is a form with a good IGCCCG prognosis in 94% of the cases.

Adjuvant chemotherapy

A single cycle of BEP proved to be superior to lymphadenectomy for reducing recurrence in a stage I NSGCT cohort with 43% high-risk cases (progression-free survival at 2 years was 99.4% vs. 91.8%; HR 7.9) [66]. SWENOTECA data report a recurrence rate of 3.4% in high-risk stage I NSGCT after 1 BEP, with a median follow-up of 8.1 years [67]. Recent data from Cullen et al. confirm the feasibility of a BEP cycle in a progressing high-risk population with a relapse rate of 3.1%, half of which corresponded to a growing teratoma [68].

Retroperitoneal lymph node dissection for staging

The inferiority of lymphadenectomy alone compared to a single BEP cycle is a sign that the indications should be reduced (pure teratoma, associated extra-gonadal component). In special cases for which the decision was made in MDTM, minimising morbidity would require expertise in retroperitoneal lymph node dissection, limits for the modified dissection region and preservation of the sympathetic nerve branches that give rise to the superior hypogastric plexus.

Indication

Systematic monitoring of stage I NSGCT can be applied provided that the patient is fully informed of the risk of recurrence (up to 44% in high-risk forms), which motivates additional salvage treatments that are associated with more morbidity than adjuvant therapy [64].

Conversely, the strategy can be adapted to the risk associated with the presence of LVI (Fig. 1):

- In case of low-risk stage I NSGCT, the recurrence rate of 14% makes surveillance a primary option.
- In case of high-risk stage I NSGCT, the recurrence rate of 44% encourages the use of adjuvant chemotherapy with 1 BEP.

Whichever strategy is chosen, the disease-specific and overall survival rate is close to 99% [64,67].

The therapeutic strategy should be discussed in an MDTM and the patient provided with information on all the therapeutic options and their risk-benefit ratio.

[Recommendation Table 3](#)

Recommendation table 2 Recommendations for the management of stage 1 SGCT.

Level of recommendations for the management of stage 1 SGCT	Level
Surveillance is the recommended option if the patient is compliant	High
One cycle of carboplatin AUC7 chemotherapy may be an option if there is an adjuvant therapy	High
Dogleg radiotherapy is not recommended as a first-line adjuvant therapy	High

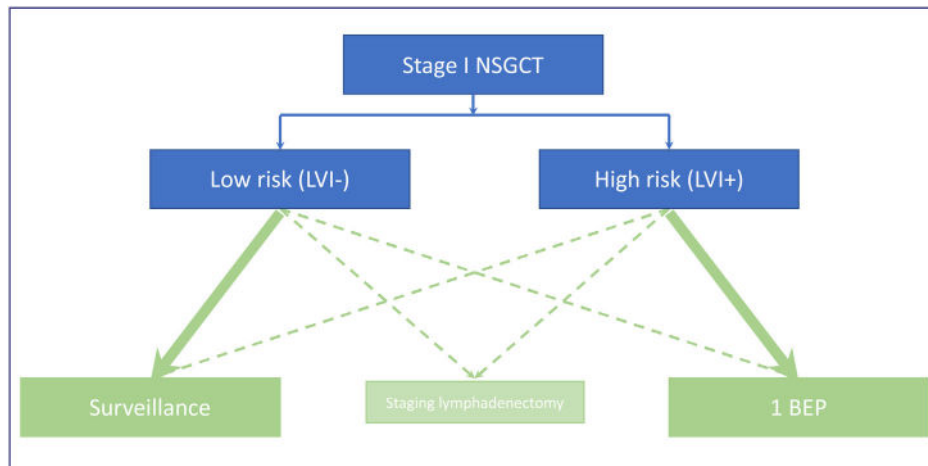


Figure 1. Risk-appropriate strategy for the management of stage 1 NSGCT.

Recommendation table 3 Recommendations for the management of stage 1 NSGCT.

Levels of recommendations for the management of stage 1 NSGCT			Level
Risk-appropriate treatment strategy (related to LVI) and surveillance without risk stratification are recommended options.			High
The patient should be informed of the routine and risk-appropriate approaches, along with the benefits and risks of the different options.			High
Risk-appropriate strategy	Low risk (LVI-)	Surveillance is the recommended option if the patient is compliant	High
		If the circumstances are not compatible with close surveillance, adjuvant chemotherapy with 1 cycle of BEP is the recommended option.	High
	High risk (LVI+)	Adjuvant chemotherapy with 1 cycle of BEP is the recommended option given its proven superiority over staging lymphadenectomy.	High
		If ineligible for chemotherapy, surveillance is the recommended option.	High
Lymphadenectomy for staging should be reserved for select cases in expert centres and nerve preservation should be practised. After lymphadenectomy, a pathological stage II should be discussed for surveillance or adjuvant chemotherapy.			High
According to the IGCCCG, in case of recurrence, and regardless of the initial treatment chosen, treatment consists of 3 or 4 cycles of BEP, followed by lymphadenectomy for residual masses if appropriate			High

Treatment of metastatic testicular GCT

Management of the risk of thrombosis

The risk of deep vein thrombosis is increased in advanced metastatic TGCT, with an estimated incidence of 8–19% [69].

Predictive factors classically identified in univariate analysis were: LDH level, AJCC stage, body surface area/body mass index, size of retroperitoneal lymph node masses >35 mm, use of a central venous catheter. In single or multicentred multivariate analysis, the use of a central venous

catheter appears to be the main risk factor (OR 1.8–9.0) [70–72].

It is recommended to administer chemotherapy by peripheral veins when the venous network allows it.

Although thromboprophylaxis seems favourable in high-risk situations, there is a lack of studies with a high level of evidence specific to germ cell tumours to establish the benefit-risk ratio, particularly in patients with choriocarcinoma or visceral metastases (especially brain). Therefore, the indication should be made individually by the health care team.

Stage IS

The IS stage corresponds to patients with no lesions detectable on the TAP scan, whose marker levels do not decrease according to the half-life or increase after orchiectomy.

This context is suggestive of micro-metastatic disease, if the contralateral testis is healthy and there is no differential diagnosis with non-specific elevation of the marker. The literature on routine lymphadenectomy for staging reports a pathological stage II in 87% of these cases.

When the level of markers increases, treatment is indicated, and is identical to that of a metastatic GCT with a good prognosis [73]. If in doubt, a control is recommended in 6–8 weeks.

Metastatic SGCT (mSGCT)

Stage IIA and IIB mSGCT < 3 cm

Diagnosis of a low-volume metastatic form of seminoma (especially stage IIA, ≤ 2 cm) is difficult, especially in the context of normal tumour markers. Treatment should only be initiated if there is diagnostic certainty, which may involve reassessment by CT scan at 6–8 weeks, or a biopsy.

Combination therapy studies are under way to limit morbidity in this context.

Radiotherapy is recommended:

- for the IIA stages: 30 Gy in dogleg technique
- for the IIB stages: 30 Gy in dogleg technique including pathological adenopathies with a safety margin of 1–1.5 cm, and a boost of 6 Gy on the target.

The relapse-free survival rate is 92 and 90% respectively [74].

Chemotherapy (3 BEP or 4 EP in case of contraindication to Bleomycin) is an alternative, with a different toxicity profile.

A quality meta-analysis suggested comparable efficacy with more acute toxicity after chemotherapy and late toxicity after radiotherapy (digestive, second cancers) [75]. Toxicity appeared to be more unfavourable with radiotherapy in high-volume IIB stages. No randomised studies have compared chemotherapy and radiotherapy in this indication.

Results from the phase 2 SEMITEP cohort 2 [76] study (de-escalation by 2 EP + 1 AUC7 carboplatin after an FDG PET-negative scan) in patients with a good prognosis of stage IIB, IIC and III tumours, with LDH < 2.5 N, showed a 3-year relapse-free survival rate of 90% (74.4–96.5%) after a median follow-up of 51 months (95% CI: 40–61). Overall survival was 100% at 2 years. Relapse-free survival was similar to that indicated in the latest update of the IGCCCG International Classification of seminomas. This treatment regimen could be a treatment option in a select population. With this in mind, a pre-therapeutic FDG-PET is essential.

De-escalation studies on surgery (SEMS, PRIMETEST) or a combination of carboplatin AUC7 with radiotherapy (SAKK01/10) are also under way.

Stage IIB ≥ 3 cm – IIC – III mSGCT

There are limitations in the literature regarding metastatic seminoma [77].

Patients treated for advanced mSGCT in the IGCCCG good prognosis risk group should receive chemotherapy with 3 BEP or 4 EP (if bleomycin is contraindicated). The disease-specific survival rate reported after 4 EP in this context is close to 100% [78,79].

Patients treated for advanced mSGCT who are in the IGCCCG intermediate prognosis risk group should receive 4-BEP chemotherapy, by extrapolation from the practice regarding mNSGCT, although no randomised trial has targeted this population. The relapse-free survival rate reported after 4 VIP in this context is 83% [78].

[Recommendation Table 4](#)

Recommendation table 4 Recommendations for the management of mSGCT.

Stage	Recommendations	Level
Stage IIA – IIB mSGCT < 3 cm	Patients should be informed of the benefit-risk ratio of radiotherapy and chemotherapy in stage IIA and IIB.	High
	When chemotherapy is chosen, 3 BEP or 4 EP provide the same level of oncological control.	High
Stage IIB ≥ 3 cm – IIC – III mSGCT	Starting from stage IIB, the choice of chemotherapy protocol is based on the IGCCCG prognostic group, according to the same modalities as NSGCT.	High

Metastatic NSGCT (mNSGCT)

mNSGCT in the IGCCCG good prognosis risk group

The recommended treatment for mNSGCT in the IGCCCG good prognosis group is based on 3 cycles of BEP or 4 cycles of EP if bleomycin is contraindicated [80]. BEP is administered according to a 21-day cycle:

(B) Bleomycin	30 mg	D1–D8–D15
(E) Etoposide	100 mg/m ²	D1 to D5
(P) Cisplatin	20 mg/m ²	D1 to D5

In special cases of mNSGCT in the IGCCCG stage IIA good prognosis group, lymphadenectomy or surveillance may be discussed if there is diagnostic doubt (absence of marker elevation).

In case of surveillance, biochemical examinations and imaging are repeated at 6 weeks. Target stability or growth, combined with markers that are still normal, orient toward teratoma and indicate lymphadenectomy [81]. The exceptional possibility of a pure embryonal carcinoma, whose rapid progression requires primary chemotherapy, should not be overlooked.

In case of lymphadenectomy, adjuvant chemotherapy with 2 BEP [82] should be discussed if there are unfavourable histoprognostic criteria (number of nodes invaded, capsular rupture). The rate of complete remission is 98% [82].

In special cases of suspected recurrence of stage IIA with negative markers 2 years after the initial diagnosis, a radio-guided biopsy should be considered to confirm the diagnosis of germ cell tumour recurrence.

mNSGCT in the IGCCCG intermediate prognosis risk group

The recommended treatment of mNSGCT in the IGCCCG intermediate prognosis group is based on 4 cycles of BEP.

In case of contraindication to bleomycin, patients are treated with 4 cycles of VIP every 21 days:

(V) Etoposide	75 mg/m ²	D1 to D5
(I) Ifosfamide	1.2 g/m ²	D1 to D5
(P) Cisplatin	20 mg/m ²	D1 to D5
Mesna	1.5 g/m ²	D1 to D5

mNSGCT in the IGCCCG poor prognosis risk group

Patients with mNSGCT with a poor prognosis according to IGCCCG should receive a first cycle of BEP. The decrease in markers according to their half-life should be evaluated between D18 and D21 of the 1st cycle. If the decrease is insufficient, survival is reduced [83]. A dedicated tool is available at: <https://www.gustaveroussy.fr/calculation-tumor/>.

In case of a **favourable** decrease, patients should receive 3 cycles of additional BEP chemotherapy, 4 in total, possibly followed by surgery for residual masses.

In case of an **unfavourable** decrease, patients should receive the intensified protocol according to the results of the GETUG 13 study [84]. This study showed significant improvement in progression-free survival (59% vs. 48%, HR 0.66 [0.44–1.00], p=0.05) between the intensified arm and 4 BEP, with a trend towards improvement in overall survival and most of all, a marked decrease in salvage treatment with intensive chemotherapy.

In case of a contraindication to bleomycin, patients are treated with 4 cycles of VIP.

Given the rarity and complexity of these oncological situations, it is recommended that patients be included in clinical trials and referred to expert centres. The volume of patients treated in a centre is correlated with the survival of patients with mNSGCT with an intermediate or poor prognosis [85].

Recommendation Table 5

Recommendation table 5 Recommendations for the management of mNSGCT.

Recommendations	Level
IIA stages without marker elevation should suggest an unspecific picture, teratoma or embryonal carcinoma. Embryonal carcinoma can be excluded by biopsy or lymphadenectomy. In other cases, the biochemical and radiological re-evaluation at 6 weeks will assist with decision making.	High
mNSGCTs in the IGCCCG good prognosis group are eligible for chemotherapy with 3 BEP (or 4 EP).	High
mNSGCTs in the IGCCCG intermediate prognosis group are eligible for chemotherapy with 4 BEP (or 4 VIP).	High
mNSGCTs in the IGCCCG poor prognosis group are eligible for a first cycle of BEP. The ensuing approach is adapted to the reduction kinetics of the markers between D1 and D18-D21 of the 1st cycle.	High

Evaluation of metastatic GCT in systemic treatment

Before chemotherapy

Serum tumour markers should be evaluated on day one of the first cycle of chemotherapy. This value is used to define the final IGCCCG prognostic group.

If the time between the staging scan and the start of chemotherapy increases, it should be updated in order not to miss any progression that could lead to a misinterpretation of the response to chemotherapy on re-evaluation.

During chemotherapy

Serum tumour markers should be evaluated:

- Every week during chemotherapy when they are elevated,
- Every cycle when normal.

Marker kinetics between D1 and D21 should be evaluated in patients in the IGCCCG poor prognosis group (section III.D.3.c).

In the event of an increase in markers during chemotherapy treatment, generally after the 3rd or 4th cycle (a rare situation and more frequent in patients with a tumour with a poor prognosis), patients should be referred to a specialised centre for subsequent care.

A TAP CT should be performed after 2 cycles of chemotherapy if there is a strong suspicion that surgery to remove residual mass might be called for at a later date (initial volume > 3 cm and/or the presence of teratoma in the initial primary tumour). In the event of tumour growth, chemotherapy is still completed if the biochemical progression is favourable.

At the end of chemotherapy

A biochemical and radiological reassessment by TAP CT should be performed 3 to 4 weeks after the end of chemotherapy. The target should be assessed along the major axis on axial sections.

Salvage chemotherapy is generally recommended in case of disease progression (increase in markers and diffuse disease) following 1st line chemotherapy.

Management of post-chemotherapy residual masses

Residual SGCT masses

Reduction in residual mSGCT masses is usually delayed. A new biochemical and radiological evaluation by TAP CT after 3 months is useful to assess the reduction in the targets.

In case of a residual mass < 3 cm, a viable tumour is almost never noted. Careful surveillance is recommended, especially since the desmoplastic rearrangements increase the morbidity associated with lymphadenectomy of residual masses in this context [86].

In case of a mass \geq 3 cm, 18FDG PET is recommended. It should be performed 6 weeks after chemotherapy to reduce false positives due to inflammation.

Hypermetabolism of the targets, suggestive of a viable tumour, is the indication for surgery [87]. The characteristics of 18FDG PET for this indication were evaluated by meta-analysis at 78%, 86%, 58%, 84% and 0.9, for sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, precision and AUC, respectively [88].

If fixation is questionable, 18FDG PET or CT imaging should be repeated to assess changes in lesion size or fixation intensity.

Residual mNSGCT masses

Any residual mNSGCT mass that measures more than 1 cm along the major axis of axial sections should be surgically resected 4–6 weeks after completion of chemotherapy. There is no reliable preoperative predictor of residual tumour.

Subcentimetric masses contain necrosis, teratoma or another viable tumour component in 74.7%, 21.4% and 3.9% of the cases respectively [89]. The risk-benefit ratio is not in favour of immediate routine treatment. However, the possibility of late recurrence should not be neglected in extended surveillance.

18FDG PET has no place in the evaluation of residual mNSGCT masses due to the false negatives in chemo- and radio-resistant teratoma [90].

In case of complete response or residual mass < 1 cm, the risk of recurrence is 6–9% [91] and requires adherence to the surveillance protocol.

Technical principles

Lymphadenectomy for residual masses is a regional surgery and cannot be limited to the excision of macroscopically visible masses. It should be considered when the disease is stabilised, and when markers increase chemotherapy should be considered instead. Preoperative, multidisciplinary planning is essential. Combined procedures (sacrifice of adjacent organ, vascular surgery) are necessary in 13.5% [92] to 27.2% of the cases [93]. This can be a demanding surgery, with a 14% rate of intraoperative complication [94].

For radical lymphadenectomy the standard region is bilateral (Fig. 2A). Dissection should be complete up to the anterior longitudinal ligament. The absence of lumbar vessel ligation and the persistence of a segment of spermatic cord are risk factors for recurrence. Nerves should be preserved whenever possible.

In order to reduce ejaculatory function loss in lymphadenectomy, a modified region has been proposed, aimed at preserving, at least unilaterally, the lumbar post-ganglionic sympathetic fibres running laterally to the aorta and the vena cava to converge around the origin of the inferior mesenteric artery and give rise to the superior hypogastric plexus.

The unilateral modified approach (templates shown in Fig. 2B) should only be discussed for patients who strictly meet the following Heidenreich criteria: (i) mass initially and definitively \leq 5 cm, (ii) ipsilateral to the primary tumour, (iii) without inter-aortic/caval mass [95].

Under these conditions, the risk of observing the progression of a teratoma or a viable tumour outside the dissection territory is 1.6% for a modified right dissection, and 2.6% for a modified left dissection [96]. Patients selected for modified lymphadenectomy should still be warned of the risk of retrograde ejaculation disorders and should be offered cryopreservation [86].

The laparoscopic approach for residual masses, which could be robot-assisted, is the subject of publications by expert centres after evaluation in staging lymphadenectomy. Most of the series have a small population [97,98], offer only limited follow-up [98], and often consist of a

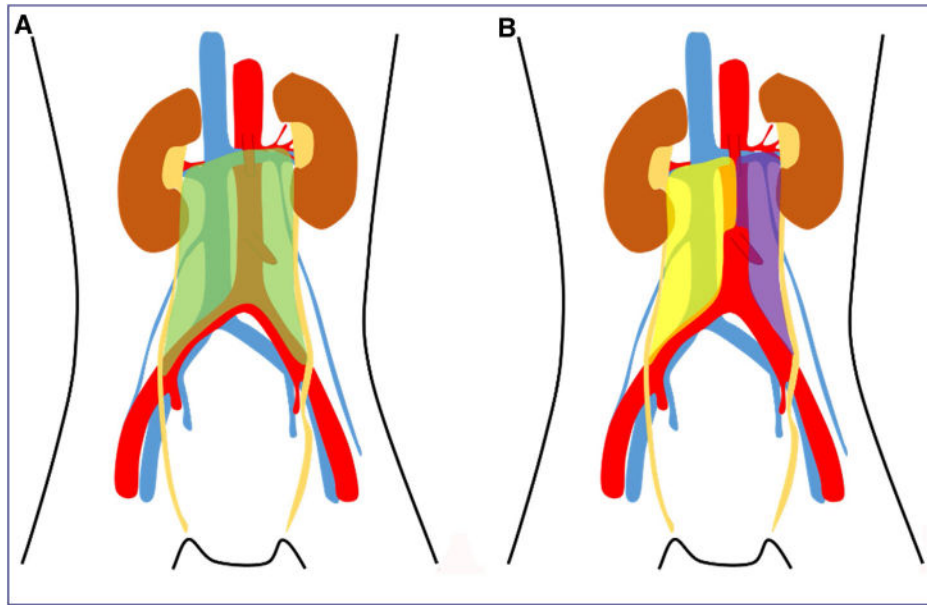


Figure 2. Template of radical bilateral (A) and modified bilateral (B) right unilateral (yellow) and left unilateral (purple) lymphadenectomy. The lower limit of lymphadenectomy is always the internal inguinal ring.

wide selection of cases (modified lymphadenectomy more frequent than radical lymphadenectomy, without associated procedures) [97]. Although the general postoperative advantages of the laparoscopic approach are undeniable, no compromise should be made in the completeness of the procedure, and surgery performed in non-expert centres may have led to unusual recurrences, possibly related to a non-optimal procedure (non-ligation of the lumbar vessels, for example) [99]. Given the possible difficulties of dissection with the need for complementary procedures (vascular, digestive-bone, urinary), these techniques should be reserved for centres with the expertise.

[Recommendation Table 6](#)

Extra-peritoneal residual masses

The discrepancy between the histology of retroperitoneal masses and that of masses at other metastatic sites is estimated to be 17% in case of retroperitoneal fibrosis but 42–58% in case of teratoma and 47–53% in case of viable germ cell tumours other than teratoma [100,101]. No extrapolation is possible between the different sites. Surgical management should be discussed in multidisciplinary teams.

Unless there is a threatening lesion, the retroperitoneum is the first surgical site. The concomitant or sequential nature of interventions will depend on the expected morbidity [102].

Recommendation table 6 Recommendations for the management of mSGCT residual masses.

Recommendations	Level
In case of persistent residual mSGCT mass ≥ 3 cm, 18FDG PET performed 6 weeks after chemotherapy will allow the selection of patients eligible for lymphadenectomy.	Moderate
Lymphadenectomy is suitable for any residual mSGCT mass greater than 1 cm. 18FDG PET has no place in patient selection.	High
Lymphadenectomy for residual masses is envisaged as soon as the markers are normalised or when their reduction kinetics remains favourable.	High

In case of bilateral lung involvement, there is no need to explore the contralateral field if there is exclusive fibrosis or necrosis in the first field.

Histological results of residual mass lymphadenectomy

Histological analysis of residual masses identifies:

- for SGCT, up to 30% tumour tissue (these are patients selected by 18FDG PET)
- for NSGCT: teratoma in 40% of the cases, another active tumour component in 10% of the cases, and necrosis in 50% of the cases [86]. There is no systematic correlation between testicular and retroperitoneal histology: teratoma has been identified in 20% of the residual mass lymphadenectomies performed in patients treated by orchiectomy for pure embryonal carcinoma [103].

Only the presence of teratoma or necrosis in residual masses is not an indication for additional chemotherapy.

Surveillance, radiotherapy or adjuvant chemotherapy should be discussed in the presence of an active tumour. There is no standard. The risk factors for progression in this context are: incomplete resection, >10% viable tumour cells and an intermediate or poor IGCCCG prognosis [86].

Post-chemotherapy tumour recurrences or chemotherapy-refractory disease

Relapsed patients should be classified according to the International Classification of Relapse (Table 6), which is divided into 5 groups [104].

The management of tumour recurrence after chemotherapy or chemotherapy-refractory disease is based on salvage chemotherapy.

Several combinations of chemotherapy are recommended:

- 4 cycles of VIP: Etoposide, ifosfamide, cisplatin
- 4 cycles of TIP: Paclitaxel 250 mg/m² on D1 continuously over 24 hours (off-label), ifosfamide 1,500 mg/m² from D2 to D5, cisplatin 25 mg/m² from D2 to D5
- 4 cycles of VeIP: Vinblastine 0.11 mg/kg on D1 and D2, Ifosfamide 1,200 mg/m² from D1 to D5, Cisplatin 20 mg/m² from D1 to D5

These protocols lead to a long-term remission rate of 15 to 50% [105] depending on prognostic factors that have been identified: location and histology of the primary tumour, response to the first-line treatment, duration of remission and the level of markers on recurrence [104].

Intensive chemotherapy with peripheral stem cell support did not demonstrate superiority over salvage therapy in phase III trials, but an international retrospective analysis would appear to show improved survival in all prognostic subgroups [106].

The ongoing international TIGER study is evaluating standard salvage treatment with 4 cycles of TIP versus intensive chemotherapy according to the TICE protocol.

Gemcitabine has proven to be effective in the treatment of refractory disease by synergistic action with cisplatin [107].

It is strongly recommended that for salvage therapy, these rare patients should be referred to facilities that participate in clinical trials or that have experience in the management of relapses.

Late recurrences

Late recurrence is defined as progressive relapse 2 years after curative treatment with chemotherapy initially

Table 6 International classification of GCT relapse.

Points	-1	0	1	2	3
Histology	SGCT	NSGCT			
Primary		Testicular	Retroperitoneal		Mediastinal
Response		Complete or partial with negative markers	Partial with positive or stable markers	Progression	
Free interval		> 3 months	< 3 months		
AFP		Normal	< 1,000	1,000+	
hCG		< 1,000	1,000+		
Liver, bone or brain metastasis		No	Yes		
Total score	-1	0	1-2	3-4	≥ 5
Risk	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
PFS at 2 years	75.1%	52.6%	42.8%	26.4%	11.5%
OS at 3 years	77.0%	69.0%	57.3%	31.7%	14.7%

Table 7 Monitoring modalities for stage I.

Modality	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
Stage I SGCT															
Clinical examination, markers	■		■		■		■		■	■	■		■		■
TAP scan			■		■		■		■		■		■		■
Stage I LVI- NSGCT															
Clinical examination*, markers	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■		■
TAP scan			■		■		■		■		■		■		■
Stage I LVI+ NSGCT															
Clinical examination*, markers	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
TAP scan			■		■		■		■		■		■		■
<i>*In patients with no functional complaints, the clinical examination may be performed only every 6 months</i>															

effective on a metastatic disease [86]. It is infrequent, and represents 1 to 3% of the cases. Massive adenopathies on the initial presentation and the presence of teratoma when the residual masses are removed are contributing factors [108]. The histology is divided into: viable germ cell tumour in 60–70% of the cases, teratoma in 60% of the cases or a malignant somatic transformation of the teratoma (sarcoma, adenocarcinoma) in 20% of the cases [86,108].

Late recurrences are a particular feature of GCT with a poorer prognosis and require optimal multidisciplinary management [108].

Surgery is the immediate treatment when the tumour markers are normal, if the primary hypothesis is teratoma. In case of marker elevation, surgery is preceded by chemotherapy if the hypothesis is viable GCT, especially since recurrence is multifocal or difficult to resect [86,108]. Surgery should be complete, given the high probability of a chemoresistant component. Completeness of surgery is considered a strong predictor of progression-free survival [109], but this has not been confirmed by all the studies [110], possibly due to limited numbers and length of follow-up in patients who usually succumb to somatic transformation of the residual tumour.

In case of a non-resectable lesion, biopsies should be taken to guide second-line systemic treatment. In case of seminoma, radiotherapy may be an alternative for limited non-resectable lesions [111].

The prognosis is poor, with one study reporting progression-free survival of 41% and overall survival of 68% in 3 years [109,110].

Surveillance

Stage I germ cell tumour surveillance

Monitoring stage I GCT is based on clinical examination, serum assay of the 3 tumour markers and thoracic-abdominal-pelvic CT scan (Table 7).

Self-examination is recommended, given a relative risk of testicular cancer close to 25% in a population with a history of GCT. However, the rate of metachronous GCT is estimated to be between 2 and 5% at 20 years [112]. The expert opinion is that regular ultrasound would allow detection of these tumours at a non-palpable stage, therefore when they are eligible for partial surgery.

The European Society of Urogenital Radiology (ESUR) recommends an annual ultrasound of the remaining testis if it has at least 5 microlithiases per field [9].

Only one randomised study has demonstrated the value of reducing the frequency of stage I NSGCT surveillance CT scans to 2 in the first year [113]. Otherwise, these are only expert opinions.

Monitoring metastatic germ cell tumours in remission after chemotherapy

The follow-up of patients with mGCT (Table 8) in remission after chemotherapy should address several concerns:

- diagnosis of the relapse (mode, time, site, etc.)
- long-term side effects
- The toxicity of low doses of irradiation related to repeat examinations

Table 8 Modalities of monitoring stage II and III GCT according to the changing risk (different time scale).

Modality	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
mTGCT with a good or intermediate prognosis according to the IGCCCG, in complete remission after chemotherapy, without active lesions in residual masses															
Clinical examination*, markers															
TAP scan															
<i>*In patients with no functional complaints, the clinical examination may be performed only every 6 months</i>															
Modality	M2	M4	M6	M8	M10	M12	M15	18	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
mTGCT with a poor prognosis according to the IGCCCG or after active lesion in residual masses															
Clinical examination*, markers															
TAP scan															
<i>*As the prognosis is determined by the distant progression, the clinical examination can be carried out only for every 2 biochemical assays when these remain normal.</i>															

Version française

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

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 60 et 40 % des cas [1].

Les tumeurs germinales (TG) sont rares avec 2769 nouveaux cas en France en 2018 contre 1319 en 1990 [1]. Une augmentation de l'incidence est rapportée en France (+21,3 % entre 2000 et 2014) [2] et dans le monde [3,4]. Une augmentation supplémentaire estimée de 28 % est attendue d'ici 2025 [5].

Le pic d'incidence se situe entre 30 et 34 ans [6], les séminomes se déclarant plus tardivement, vers 39 ans en moyenne.

Facteurs de risque

Certains facteurs de risque de TG sont consensuels [7] : 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 de cannabis [8], les pesticides, les solvants organiques, la morphométrie.

Les microlithiases testiculaires isolées 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 [9].

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 [10].

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 [10].

Examens paracliniques

Marqueurs tumoraux sériques

Le dosage de 3 marqueurs sériques est recommandé systématiquement avant et après orchidectomie, pour leur valeur respectivement diagnostique et pronostique : ils sont élevés pour 60 % des patients au diagnostic (50,2 % des stades I et 93 % des stades III) [11]. Des marqueurs négatifs n'éliminent pas le diagnostic. C'est leur valeur post-opératoire qui est à la base des classifications pronostiques en cas d'atteinte métastatique.

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 (stade IS) peut indiquer la présence d'une maladie micro-métastatique et nécessite une évaluation de la cinétique des marqueurs et une réévaluation d'imagerie avant décision d'une chimiothérapie.

Lorsqu'une chimiothérapie est indiquée pour métastase, seuls les marqueurs dosés en début de traitement oncologique permettent une classification précise selon l'IGCCCG, les marqueurs péri-opératoires étant sources de sous- et sur-stadification [12].

Autres examens biologiques

Suivant le contexte, des dosages hormonaux (dont la testostéronémie, l'œstradiolémie, les dosages sériques de FSH et LH) peuvent être proposés. Des données rétrospectives suggèrent une baisse de la fonction endocrine du testicule résiduel après chirurgie et plus encore après chimiothérapie par BEP, pouvant nécessiter une supplémentation androgénique dans 11 à 15 % des cas [13].

De nouveaux biomarqueurs prometteurs sont en cours d'évaluation, comme les dosages sériques par PCR de microARN (notamment miR-371a-3p [14] et le miR-375 [15]) dans des situations diagnostique et pronostique [16]. Leur usage ne peut être transposé en pratique clinique en l'état.

Imagerie scrotale

L'écho-Doppler scrotal est recommandé 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 [17]. L'aspect échographique peut être évocateur de TGNS, volontiers plus hétérogène que les TGS qui se présentent généralement sous la forme de nodules hypoéchogènes plus ou moins confluents et vascularisés en Doppler couleur) [18].

Des nodules testiculaires non palpables ont été rapportés dans 2,9 % des échographies réalisées pour infertilité [19]. Dans cette population les tumeurs germinales sont possibles, mais plus rares, et il est important d'évoquer d'autres diagnostics, comme les tumeurs stromales à cellules de Leydig (7 % des lésions non palpables), vascularisées, le plus souvent bénignes quand elles sont de petite taille [20].

Les tumeurs éteintes ou involuées ou « burned out » tumeurs, ont une présentation échographique particulière, sous la forme de plages hypoéchogènes hypovascularisées, car remplacées tout ou partie par de la fibrose, volontiers associées à des foyers de microlithes et/ou macrocalcifications [21–23]. L'échographie est aussi utile pour apprécier l'aspect du testicule controlatéral (tumeur non palpable, microlithiase...).

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 % [22,24–26].

L'échographie de contraste, l'élastographie ultrasonore sont en cours d'évaluation pour leur capacité diagnostique et ne sont pas recommandées en pratique courante [27]

Imagerie abdomino-pelvienne et thoracique

Le scanner abdomino-pelvien est systématiquement recommandé pour l'évaluation du stade ganglionnaire rétro-péritonéal. Sa sensibilité est de 67–80 % pour une cible seuil définie à 10 mm [28]. Il permet également la détection d'éventuelles métastases viscérales.

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 [29], avec un résultat équivalent au scanner.

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) [21]. En pratique, le scanner thoraco-abdomino-pelvien sera réalisé dans la grande majorité des cas.

Autres modalités d'imagerie

L'IRM cérébrale 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 [30].

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 [18,21].

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

Tableau de recommandation 1 Recommandations de bilan paraclinique initial des TG.

Examen	Recommandations	Grade
Marqueurs tumoraux sériques (hCGt, AFP, LDH)	Systématique	Fort
Echographie scrotale	Systématique	Fort
Scanner TAP	Systématique	Fort
IRM abdominale	En cas de contre-indication au scanner, pour l'évaluation ganglionnaire	Fort
Imagerie cérébrale	En cas de symptômes ou chez le sujet à risque	Fort
Scintigraphie osseuse	En cas de symptômes	Fort
TEP-18FDG	Non recommandée	Fort

Tableau de recommandations 1

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. Une revue de littérature rapportait un taux de 17 % de malignité dans ce contexte [31].

L'analyse extemporanée peut éviter l'orchidectomie totale pour tumeur bénigne [32] avec une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative respectivement de 99 %, 96 %, 98 % et 97 % [33]. A l'inverse une tumeur maligne infracentimétrique, peut exposer à une évolution péjorative et doit répondre, à l'heure actuelle, aux mêmes principes de traitement qu'une tumeur palpable [34], à savoir une orchidectomie totale.

Les biopsies du testicule controlatéral à la TG (réalisées par voie inguinale) ont été proposées devant un risque de NGIS observé jusqu'à 7,2 % [35]. Elles 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 microlithiases et présentant au moins un facteur de risque de TG (chapitre I.B) [36].

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 [37].

L'abord inguinal 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 [38].

Une prothèse testiculaire pourra être proposée à distance, ou dans le même temps sans risque de complication [39].

L'orchidectomie partielle par voie inguinale pour TG ne sera recommandée qu'en cas de testicule unique ou de tumeurs bilatérales synchrones. Ses indications sont restrictives : fonction endocrine normale, volume tumoral inférieur à 30 % du volume gonadique, diamètre de la tumeur inférieur à 2 cm. Des biopsies de pulpe en territoire sain seront pratiquées à la recherche de néoplasie germinale in situ (NGIS), laquelle fera courir le risque de récurrence locale. Le patient devra alors être en accord avec une surveillance rapprochée dont échographique.

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; inclusion en totalité des tumeurs de moins de 2 cm), comportant également du parenchyme sain, le hile testiculaire, l'albuginée, l'épididyme, ainsi que des sections proximales et distales du cordon [40,41].

L'analyse microscopique doit définir le type histologique selon la classification OMS 2016 [42] 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.

Les burn out constituent une particularité des tumeurs germinales. Ce phénomène doit être évoqué devant une localisation métastatique (rétropéritonéale le plus souvent) de type séminome (mais il peut s'agir, plus rarement d'une TGNS) pour laquelle il n'existe plus au niveau testiculaire, qu'une lésion cicatricielle à l'imagerie. Le diagnostic histologique confirme le caractère cicatriciel de la lésion testiculaire, la tumeur princeps ayant régressé (burn out) et n'apparaissant plus que sous la forme d'une cicatrice fibreuse. On pourra mettre en évidence des lésions de NGIS associées. L'utilisation de techniques immunohistochimiques peut se justifier pour mettre en évidence les lésions

intra tubulaires. L'anticorps à préférer sera soit la PLAP soit le CD117

Stadification

Classification TNM et des marqueurs tumoraux sériques

La classification TNM (Tableau 1) est établie à partir de l'analyse histologique et du bilan d'extension. Elle a été mise à jour en 2016 [43].

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

Classification AJCC

La classification AJCC (Tableau 3) [44] est une agrégation de la classification 2009 de la TNM. Sa définition est indispensable à la prise en charge thérapeutique.

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, la taille est corrélée au risque de récurrence de façon continue, variant de 9 % pour 1 cm à 26 % pour 9 cm [45].

Dans les TGNS, l'invasion lymphovasculaire (ILV) est le seul facteur prédictif de récurrence (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 [46].

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 [47]. La classification définitive fait appel au dosage des marqueurs à J1 du premier cycle et définit le nombre de cycles de chimiothérapie.

Le groupe collaboratif a actualisé en 2021 la classification des formes métastatiques par l'inclusion multicentrique de patients traités par polychimiothérapie moderne à base de platine. L'application de la classification historique à des populations récentes a objectivé de meilleures survies sans progression et globale [48,49]. L'analyse multivariée a validé la prise en compte de l'atteinte pulmonaire et de l'âge dans le pronostic des TGNS; l'utilisation du seuil de 2,5 N pour les LDH pour classer le pronostic de TGS en intermédiaire.

Un calculateur en ligne est disponible pour établir le groupe pronostic d'un patient souffrant de TGNS selon l'actualisation 2021 de la classification : <https://eortc.shinyapps.io/IGCCCG-Update/>. Il n'y a cependant, à ce jour, pas d'étude évaluant l'utilisation des nouvelles classifications dans la prise en charge thérapeutique des patients. Ce texte propose donc d'utiliser en pratique courante la classification princeps définie dans le Tableau 4 (les données de survie ont été actualisées).

Dans le cadre des TGS, l'intégration de la valeur des LDH semble licite en pratique courante, faisant adopter la nouvelle classification, exposée dans le Tableau 5.

Prise en charge thérapeutique

Préservation de la fertilité

Seuls 50 % des patients se présentant pour cryoconservation dans un contexte de TG ont une concentration de spermatozoïdes normale [50]. Différentes hypothèses étiologiques sont proposées parmi : syndrome de dysgénésie testiculaire, effets systémiques, endocriniens, immuns, troubles du développement testiculaire [51].

Le nombre de cycles de chimiothérapie et la réalisation d'un curage rétro-péritonéal seraient des facteurs péjoratifs 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 [51]. 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 [52].

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. Il n'existe aucun support scientifique justifiant de sacrifier la préservation de la fertilité tant que le délai avant orchidectomie reste raisonnable [53].

Chez les patients présentant un spermogramme altéré avant la prise en charge, il pourra être proposé de combiner le geste chirurgical carcinologique d'une oncoTESE permettant (suivant la technique et le caractère uni- ou bilatéral) l'isolement de spermatozoïdes exploitables en procréation médicalement assistée dans 31,82 à 100 % [54].

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

En l'absence de traitement de la NGIS, le risque de nouvelle TG à 5 ans est de l'ordre de 50 % [55]. 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.

Le traitement de la NGIS isolée chez un patient possédant un testicule controlatéral fonctionnel et sain est l'orchidectomie [55].

Si l'orchidectomie ne peut être considérée (patient monorchide) par la RCP, la radiothérapie scrotale par 16 à

Tableau 1 Classification TNM 2016, 8^e édition.

pT – tumeur primitive (suffixe <i>m</i> en cas de tumeurs multiples synchrones)	
pTx	Non évaluable
pT0	Pas de tumeur primitive identifiée
pTis	Néoplasie germinale in situ
pT1	Tumeur limitée au testicule (y compris envahissement du rete testis) sans invasion lymphovasculaire.
pT1a*	< 3 cm *La subdivision T1a/b ne s'applique qu'aux TGS
pT1b*	≥ 3 cm *La subdivision T1a/b ne s'applique qu'aux TGS
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 (<i>un envahissement discontinu serait considéré d'origine lymphovasculaire et relèverait d'un stade M1</i>)
pT4	Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion lymphovasculaire
Ganglions rétropéritonéaux – classification clinique cN (suffixe <i>sn</i> en cas d'identification par sentinelle ou <i>f</i> 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 toujours ≤ 5 cm
cN3	Ganglion pathologique > 5 cm de grand axe
Ganglions rétropéritonéaux – classification anatomopathologique pN (suffixe <i>sn</i> en cas d'identification par sentinelle ou <i>f</i> 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

Tableau 2 Stadification des marqueurs tumoraux sériques.

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	< 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 2009.

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

Tableau 4 Classification pronostique IGCCCG des TGNSm.

Groupe de bon pronostic	
Primitif testiculaire ou rétro-péritonéal ET Absence de métastases viscérales non pulmonaires ET S1	56% des cas de TGNS SSP à 5 ans 90% SG à 5 ans 96%
Groupe de pronostic intermédiaire	
Primitif testiculaire ou rétro-péritonéal ET Absence de métastases viscérales non pulmonaire ET S2	28% des cas de TGNS SSP à 5 ans 78% SG à 5 ans 89%
Groupe de mauvais pronostic	
Primitif médiastinal OU Atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire OU S3	16% des cas de TGNS SSP à 5 ans 54% SG à 5 ans 67%

20Gy en fractions de 2Gy permet de l'éradiquer [55]. Une dose minimale de 18Gy a pu être recommandée [56]. Elle induit une infertilité et parfois un hypogonadisme [55].

TGS de stade I (IA/IB)

Les TGS de stade IA/IB 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 douteux 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 récurrence à 5 ans de 17,7% [57]. Les récurrences sont très majoritairement de bon pronostic, en situation sous-diaphragmatique. Jusqu'à 70% des récurrences peuvent être traitées par radiothérapie seule plutôt que par chimiothérapie adaptée au groupe pronostique IGCCCG [58].

Les facteurs de risque sont sujet à débat et portent une faible puissance dans la prédiction du pronostic de la TGS de stade I [59]. La surveillance semble donc de première intention, sous réserve d'une compliance parfaite du patient [28]. La survie spécifique et globale des TGS de stade I surveillés dans des centres experts est supérieure à 99% [60].

Tableau 5 Classification pronostique IGCCCG des TGSm.

Groupe de bon pronostic	
Tout primitif germinal ET Absence de métastases viscérales non pulmonaires ET AFP normale, quel que soit le taux d'hCGt. LDH < 2,5N	90% des cas de TGS SSP à 5 ans 89% SG à 5 ans 95%
Groupe de pronostic intermédiaire	
Tout primitif germinal ET Atteinte métastatique viscérale autre que pulmonaire ET AFP normale, tous niveaux d'hCGt et LDH OU Absence de métastases viscérales non pulmonaires ET AFP normale, tous niveaux d'hCGt, LDH ≥ 2.5N	10% des cas de TGS SSP à 5 ans 79% SG à 5 ans 88%
Pas de groupe de mauvais pronostic	

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 récurrence (5 % vs 4 %), de délai de récurrence et de survie spécifique avec un recul médian de 5 ans [61].

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 récurrence à 4 % [62].

Le taux d'effets secondaires à long terme (inférieur à 2 %) et le risque de second cancer doivent limiter les indications

à des cas particulier [63]. 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 %.

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

Le patient devra recevoir l'information concernant l'ensemble des options thérapeutiques en présentant leur balance bénéfice-risque. L'inobservance attendue pourra influencer la décision d'un traitement adjuvant.

La stratégie thérapeutique sera discutée en RCP. Il s'agit finalement d'une décision partagée avec le patient.

[Tableau de recommandations 2](#)

Tableau de recommandation 2 Recommandations de prise en charge des TGS stade I.

Grade des recommandations de prise en charge des TGS stade I	Grade
La surveillance est l'option recommandée en cas de compliance du patient	Fort
La chimiothérapie par 1 cycle de carboplatine AUC7 peut être une option en cas de traitement adjuvant	Fort
La radiothérapie lombo-aortique n'est pas recommandée en première intention en cas de traitement adjuvant	Fort

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 % [64].

Néanmoins elle expose à un risque de récurrence globale de 19 %, variant de 14 à 44 % selon l’absence ou la présence de l’ILV [65]. Ces rechutes nécessitent une chimiothérapie éventuellement 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

Un cycle unique de BEP a prouvé sa supériorité par rapport au curage de stadification en termes de réduction des récurrences 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) [66]. Les données du SWENOTECA rapportent un taux de récurrence des TGNS de stade I de haut risque après 1 BEP de 3,4 % après un suivi médian de 8,1 ans [67]. Les données récentes de Cullen et al. confirment la faisabilité d’un cycle de BEP dans une population à haut risque évolutif avec un taux de rechute de 3,1 % dont la moitié correspondait à un growing teratoma [68].

Curage rétropéritonéal de stadification

L’infériorité du curage exclusif face à un cycle unique de BEP appelle à la réduction des indications (tératome

pur, contingent extra-gonadique associé). Dans les cas particuliers décidés en RCP, 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 récurrence (jusqu’à 44 % dans les formes de haut risque) motivant des traitements complémentaires de rattrapage plus morbides que le traitement adjuvant [64].

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 récurrence de 14 % fait de la surveillance une option de choix.
- En cas de TGNS de stade I de haut risque, le taux de récurrence 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 % [64,67].

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.

Tableau de recommandations 3

Tableau de recommandation 3 Recommandations de prise en charge des TGNS de stade I.

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.		Fort	
Le patient doit recevoir l’information concernant les attitudes systématiques ou adaptées au risque, avec une présentation des bénéfices et risques des différentes options.		Fort	
Stratégie adaptée au risque	Faible risque (ILV-)	La surveillance est l’option recommandée en cas de compliance du patient	Fort
		Si les conditions de surveillance rapprochée ne sont pas réunies, la chimiothérapie adjuvante par 1 cycle de BEP est l’option recommandée.	Fort
	Haut risque (ILV+)	La chimiothérapie adjuvante par 1 cycle de BEP est l’option recommandée étant donné sa supériorité prouvée sur le curage de stadification.	Fort
		En cas d’inéligibilité à la chimiothérapie, la surveillance est l’option recommandée.	Fort
		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.	Fort
	En cas de récurrence, 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		Fort

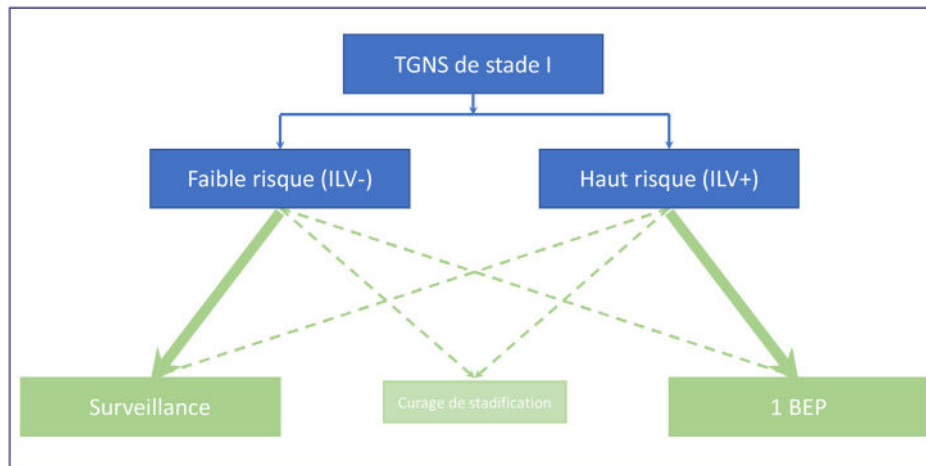


Figure 1. Stratégie de prise en charge des TGNS de stade 1 adaptée au risque.

Traitement des TG testiculaires de stade métastatique

Prise en charge du risque thrombo-embolique

Le risque de thrombose veineuse profonde est majoré dans les TGTm avancées, avec une incidence estimée à 8–19 % [69].

Les facteurs prédictifs classiquement identifiés en analyse univariée sont : le taux de LDH, le stade AJCC, la surface corporelle/l'indice de masse corporelle, la taille des masses ganglionnaires rétropéritonéales >35 mm, l'usage d'un cathéter veineux central. En analyse multivariée uni- ou multi-centrique, l'usage d'un cathéter veineux central semble se dégager comme facteur de risque principal (OR 1,8–9,0) [70–72].

Il est recommandé d'administrer les chimiothérapies sur veines périphériques quand le réseau veineux le permet.

Si une thromboprophylaxie semble favorable dans les situations à risque, les études de haut niveau de preuve spécifiques aux tumeurs germinales manquent pour établir la balance bénéfice-risque, notamment chez des patients porteurs de choriocarcinome ou métastases viscérales (en particulier cérébrales). L'indication sera donc portée individuellement par l'équipe soignante.

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 micro-métastatique, 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.

Lorsque le taux des marqueurs augmente le traitement est indiqué, et est identique à celui d'une TG métastatique

de bon pronostic [73]. En cas de doute, un contrôle est recommandé à 6–8 semaines.

TGS métastatiques (TGSm)

TGSm de stade IIA et 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 récurrence est respectivement de 92 et 90 % [74].

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) [75]. 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.

Les résultats de l'étude de phase 2 SEMITEP cohorte 2 [76] (désescalade par 2 EP + 1 carboplatine AUC7 après négativation du PET scanner au FDG) chez les patients ayant un tumeur de bon pronostic de stade IIB, IIC et III, avec des LDH < 2,5 N montre une survie sans rechute à 3 ans de 90 % (74,4–96,5 %) après une médiane de suivi de 51 mois (95 % IC : 40–61). La survie globale était de 100 % à 2 ans. La survie sans rechute est similaire à la dernière mise à jour de la classification internationale de l'IGCCG

des séminomes. Ce schéma de traitement peut être une option thérapeutique, dans une population sélectionnée. Dans cette perspective, une TEP-FDG pré-thérapeutique sera indispensable.

Des études de désescalade sont également en cours par la chirurgie (SEMS, PRIMETEST) ou en associant carboplatine AUC7 à la radiothérapie (SAKK01/10).

TGSm de stade IIB ≥ 3 cm–IIC–III

Les données de la littérature concernant le séminome métastatique ont des limites [77].

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 % [78,79].

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 récurrence rapporté après 4 VIP dans cette situation est de 83 % [78].

Tableau de recommandations 4

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 [80]. Le mode d’administration du BEP repose sur un cycle de 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 [81]. Il ne faudra pas méconnaître l’exceptionnelle possibilité d’un carcinome embryonnaire pur dont l’évolution rapide nécessite une chimiothérapie première.

Tableau de recommandation 4 Recommandations de prise en charge des TGNSm.

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

En cas de curage ganglionnaire, une chimiothérapie adjuvante par 2 BEP [82] doit être discutée en présence de critères histopronostiques défavorables (nombre de ganglions envahis, rupture capsulaire). Le taux de rémission complète est de 98 % [82].

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

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 [83]. Un outil dédié est disponible : <https://www.gustaveroussy.fr/calcul-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 [84]. 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 [85].

Tableau de recommandations 5

Tableau de recommandation 5 Recommandations de prise en charge des TGNSm.

Recommandations	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.	Fort
Les TGNSm du groupe IGCCCG bon pronostic relèvent d'une chimiothérapie par 3 BEP (ou 4 EP).	Fort
Les TGNSm du groupe IGCCCG pronostic intermédiaire relèvent d'une chimiothérapie par 4 BEP (ou 4 VIP).	Fort
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 J18-21 du 1 ^{er} cycle.	Fort

Evaluation 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.

Si le délai entre le scanner d'extension et le début de chimiothérapie s'allonge, il conviendra de l'actualiser pour ne pas méconnaître une progression qui pourrait faire mal interpréter la réponse à la chimiothérapie lors de la réévaluation.

En cours de chimiothérapie

Les marqueurs tumoraux sériques doivent être évalués :

- Toutes les semaines en cours de chimiothérapie lorsqu'ils sont élevés,
- A 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 (chapitre III.D.3.c).

En cas d'augmentation des marqueurs sous chimiothérapie, en général après le 3^{ème} ou 4^{ème} 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. La cible sera évaluée selon le grand axe en coupes axiales.

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^{ère} 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 [86].

En cas de masse \geq 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 [87]. 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 [88].

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 grand axe en coupes axiales doit faire l'objet d'une résection chirurgicale 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie. Il n'existe aucun élément pré-opératoire 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 [89]. La balance bénéfico-risque n'est pas en faveur d'un traitement systématique immédiat. La surveillance prolongée ne doit cependant pas négliger la possibilité d'une récurrence tardive.

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 [90].

En cas de réponse complète ou de masse résiduelle < 1 cm, le risque de récurrence est de 6 à 9 % [91] et impose l'adhésion au protocole de surveillance.

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 pré-opératoire, multidisciplinaire, est essentielle. Les gestes combinés (sacrifices d'organe de voisinage, chirurgie vasculaire) sont nécessaires dans 13,5 % [92] à 27,2 % des cas [93]. Il peut s'agir d'une chirurgie exigeante, dont le taux de complications per-opératoires atteint 14 % [94].

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 récurrence. Une préservation nerveuse doit être 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 d'Heidenreich : (i) masse initialement et définitivement \leq 5 cm, (ii) homolatérale à la tumeur primitive, (iii) sans masse inter-aortico-cave [95].

Dans ces conditions, le risque d'observer l'évolution de tératome ou de tumeur viable en dehors du territoire de curage est de 1,6 % pour un curage modifié droit, et 2,6 % pour un curage modifié gauche [96]. Les patients

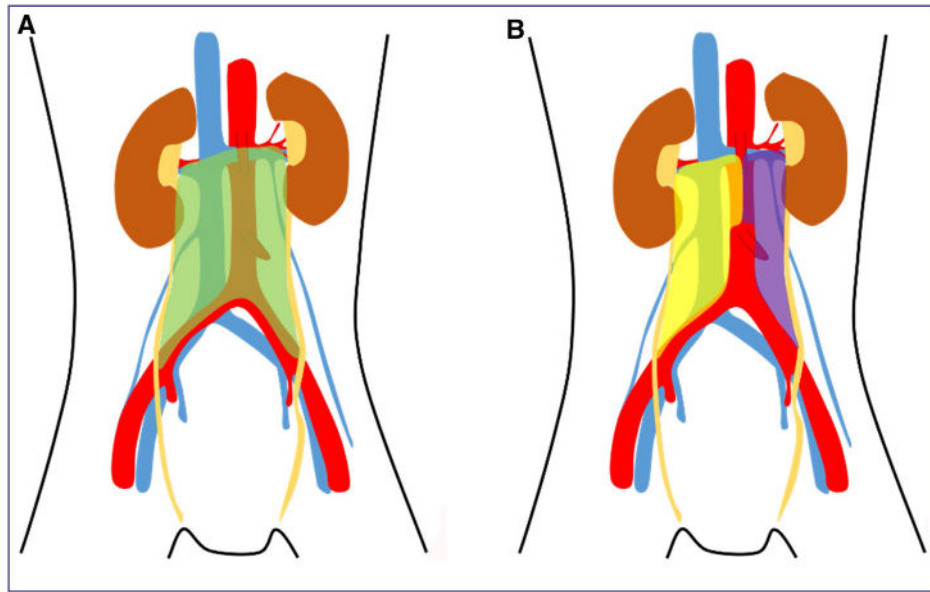


Figure 2. Territoire du curage bilatéral complet (A) et modifiés (B) unilatéral droit (jaune) et gauche (violet). La limite inférieure du curage est toujours l’orifice inguinal interne.

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 [86].

La voie d’abord laparoscopique des masses résiduelles, éventuellement robot-assistée, fait l’objet de publications par des centres experts après évaluation en situation de curage de stadification. Les séries sont majoritairement d’effectif faible [97,98], n’offrent qu’un recul limité [98] et reflètent souvent une grande sélection des cas (curage modifié plus fréquent que radical, sans geste associé) [97]. Si les avantages généraux post-opératoires de la voie d’abord laparoscopique sont indéniables, il ne faut accepter aucun compromis dans l’exhaustivité du geste, et des chirurgies pratiquées dans des centres non experts ont pu conduire à des récidives inhabituelles, possiblement en lien avec un geste non optimal (non ligature des lombaires par exemple) [99]. Etant donné les difficultés possibles de dissection avec nécessité de gestes complémentaires (vasculaire, digestif osseux, urinaire), ces techniques doivent être réservées aux centres en ayant l’expertise.

[Tableau de recommandations 6](#)

Masses résiduelles extra-péritonéales

La discordance entre l’histologie des masses rétro-péritonéales et celle des masses des autres sites métastatiques est estimée à 17 % en cas de fibrose dans le rétropéritoine mais 42–58 % en cas de tératome et 47–53 % en cas de tumeur germinale viable autre que le tératome [100,101]. Aucune extrapolation n’est possible entre les différents sites. La prise en charge chirurgicale doit être discutée au sein d’équipes pluri-disciplinaires.

Sauf lésion menaçante, le rétropéritoine est le premier site à opérer. Le caractère concomitant ou séquentiel des interventions sera fonction de la morbidité attendue [102].

En cas d’atteinte pulmonaire bilatérale, il n’y a pas de nécessité d’explorer le champ controlatéral 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)

Tableau de recommandation 6 Recommandations de prise en charge des TGSm.

Recommandations	Grade
En cas de masse résiduelle de TGSm persistante ≥ 3 cm, la TEP-18FDG, réalisée 6 semaines après chimiothérapie, permettra de sélectionner les patients relevant d’un curage.	Modéré
Toute masse résiduelle de TGSm supérieure à 1 cm relève d’un curage. La TEP-18FDG n’a pas de place dans la sélection des patients.	Fort
Le curage de masses résiduelles s’envisage dès que les marqueurs sont normalisés ou que leur cinétique de décroissance reste favorable.	Fort

- 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 [86]. La corrélation n'est pas systématique entre histologie testiculaire et rétropéritonéale : il a pu être identifié du tératome dans 20 % des curages de masse résiduelle réalisés chez des patients traités par orchidectomie pour carcinome embryonnaire pur [103].

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 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 [86].

Récidives tumorales post-chimiothérapie ou maladie réfractaire à la chimiothérapie

Les patients en récurrence doivent être classés selon la classification internationale des patients en rechute (Tableau 6), répartis en 5 groupes [104].

La prise en charge d'une récurrence 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 : Etoposide, 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 J1 à J5, cisplatine 20 mg/m² J1 à J5

Ces protocoles conduisent à un taux de rémission à long terme de 15 à 50 % [105] 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 récurrence [104].

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 semblerait montrer une amélioration de la survie dans tous les sous-groupes pronostiques [106].

L'étude internationale TIGER, en cours, évalue le traitement standard de rattrapage par 4 cycles 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 la cisplatine [107].

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 récurrence tardive est définie comme une reprise évolutive 2 ans après un traitement curatif par chimiothérapie

Tableau 6 Classification internationale des patients en rechute.

Points	-1	0	1	2	3
Histologie	TGS	TGNS			
Primitif		Testiculaire	Rétropéritonéal		Médiastinal
Réponse		Complète ou partielle à marqueurs négatifs	Partielle à marqueurs positifs ou stable	Progression	
Intervalle libre		> 3 mois	< 3 mois		
AFP		Normale	< 1000	1000+	
hCG		< 1000	1000+		
Métastase hépatique, osseuse ou cérébrale		Non	Oui		
Score total	-1	0	1-2	3-4	≥ 5
Risque	Très faible	Faible	Intermédiaire	Elevé	Très élevé
SSP à 2 ans	75,1%	52,6%	42,8%	26,4%	11,5%
SG à 3 ans	77,0%	69,0%	57,3%	31,7%	14,7%

Tableau 7 Modalités de suivi des TG de stade I.

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															
<i>*Chez un patient sans plainte fonctionnelle, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 6 mois</i>															

initialement efficace sur une maladie métastatique [86]. 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 [108]. 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 [86,108].

Les récurrences tardives constituent une entité particulière des TG au pronostic plus sombre, et nécessitent une prise en charge optimale multidisciplinaire [108].

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 récurrence est multifocale ou difficilement résécable [86,108]. La chirurgie doit être complète étant donné la forte probabilité de composante chimiorésistante. Le caractère complet de la chirurgie serait un facteur prédictif fort de survie sans progression [109], mais n'a pas été confirmé par toutes les études [110], possiblement du fait d'effectifs et de durée de suivi limités chez des patients succombant généralement de transformation somatique du résidu tumoral.

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 [111].

Le pronostic est péjoratif, une étude rapportant une survie sans progression à 3 ans de 41 % [109] et une survie globale de 61–68 % [109,110].

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 (Tableau 7).

L'autopalpation est recommandée, devant un risque relatif de tumeur testiculaire proche de 25 dans une population ayant déjà présenté une TG. Pour autant, le taux de TG métachrone est estimé à 20 ans entre 2 et 5 % [112]. D'avis d'expert, l'échographie régulière permettrait une détection de ces tumeurs à un stade non palpable et donc éligible à la chirurgie partielle.

La société européenne de radiologie urogénitale (ESUR) recommande une échographie annuelle du testicule restant s'il est porteur d'au moins 5 microlithiases par champ [9].

Une seule étude randomisée a démontré l'intérêt de réduire la fréquence des examens de surveillance des TGNS de stade I, par tomographie, à 2 la première année [113]. Pour le reste, il ne s'agit que d'avis d'experts.

Surveillance des tumeurs germinales métastatique en rémission après chimiothérapie

Le suivi des patients atteints d'une TGTm (Tableau 8) 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.

Tableau 8 Modalités de suivi des TG de stade II et III selon le risque évolutif (échelle de temps différente).

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															
<i>*Chez un patient sans plainte fonctionnelle, l'examen clinique peut n'être réalisé que tous les 6 mois</i>															
Modalité	M2	M4	M6	M8	M10	M12	M15	18	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															
<i>*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.</i>															

Disclosure of interest

NB, PC, LF, AF, TM, PN, PHS, LR MR declare that they have no competing interest.

References

[1] Defossez G, Le guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides [Internet]. Saint-Maurice (Fra): Santé Publique France; 2019. p. 372. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>.

[2] Kudjawu YC, de Maria F, Beltzer N. Trends in rates of inpatients treated for testicular cancer in France, 2000-2014. *Andrology* 2018;6(5):798–804.

[3] Brenner DR, Heer E, Ruan Y, Peters CE. The rising incidence of testicular cancer among young men in Canada, data from. *Cancer Epidemiol* 2019;58:175–7.

[4] Reese SW, Tully KH, Nabi J, Paciotti M, Chou WH, Trinh QD. Temporal trends in the incidence of testicular cancer in the united states over the past four decades. *Eur Urol Oncol* 2021;4(5):834–6.

[5] Le Cornet C, Lortet-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* 2014;50(4):831–9.

[6] 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.

[7] Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int* 2009;104(9 Pt B):1329–33.

[8] Song A, Myung NK, Bogumil D, Ihenacho U, Burg ML, Cortessis VK. Incident testicular cancer in relation to using marijuana and smoking tobacco: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Urol Oncol* 2020;38(7), 642.e1-642.e9.

[9] 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.

[10] Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama H, omi, Ohyama C, 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* 2014;21(8):S1–6.

[11] Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, Anheuser P, Zecha H, Isbarn H, et al. Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: frequencies of elevated levels and extents of marker elevation are significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *BioMed Res Int* 2019;2019.

[12] Fankhauser CD, Gerke TA, Roth L, Sander S, Grossmann NC, Kranzbühler B, et al. Pre-orchidectomy tumor marker levels should not be used for International Germ Cell Consensus Classification (IGCCCG) risk group assignment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(3):781–5.

[13] Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Lauritsen J, Kier MGG, Mortensen MS, et al. Longitudinal changes in serum levels of testosterone and luteinizing hormone in testicular cancer patients after orchidectomy alone or bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Eur Urol Focus* 2018;4(4):591–8.

[14] Dieckmann KP, 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.

[15] Lafin JT, Kenigsberg AP, Meng X, Abe D, Savelyeva A, Singla N, et al. Sequencing and miR-375 assay do not identify the presence of pure teratoma at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Urol Open Sci* 2021;26: 83–7.

[16] Leão R, Albersen M, Looijenga LHJ, Tandstad T, Kollmannsberger C, Murray MJ, et al. Circulating MicroRNAs, the

- Next-generation serum biomarkers in testicular germ cell tumours: a systematic review. *Eur Urol* 2021;80(4):456–66.
- [17] Coursey Moreno C, Small WC, Camacho JC, Master V, Kokabi N, Lewis M, et al. Testicular tumors: what radiologists need to know—differential diagnosis, staging, and management. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2015;35(2):400–15.
- [18] McDonald MW, Reed AB, Tran PT, Evans LA. Testicular tumor ultrasound characteristics and association with histopathology. *Urol Int* 2012;89(2):196–202.
- [19] Bieniek JM, Juvet T, Margolis M, Grober ED, Lo KC, Jarvi KA. Prevalence and management of incidental small testicular masses discovered on ultrasonographic evaluation of male infertility. *J Urol* 2018;199(2):481–6.
- [20] Pozza C, Pofi R, Tenuta M, Tarsitano MG, Sbardella E, Fattorini G, et al. Clinical presentation, management and follow-up of 83 patients with Leydig cell tumors of the testis: a prospective case-cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2019;34(8):1389–403.
- [21] Kreydin EI, Barrisford GW, Feldman AS, Preston MA. Testicular cancer: what the radiologist needs to know. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):1215–25.
- [22] Katabathina VS, Vargas-Zapata D, Monge RA, Nazarulhah A, Ganeshan D, Tammisetti V, et al. Testicular germ cell tumors: classification, pathologic features, imaging findings, and management. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2021;41(6):1698–716.
- [23] Rocher L, Ramchandani P, Belfield J, Bertolotto M, Derchi LE, Correas JM, et al. Incidentally detected non-palpable testicular tumours in adults at scrotal ultrasound: impact of radiological findings on management. *Radiologic review and recommendations of the ESUR scrotal imaging subcommittee. Eur Radiol* 2016;26(7):2268–78.
- [24] Tsili AC, Argyropoulou MI, Astrakas LG, Ntoulia EA, Giannakis D, Sofikitis N, et al. Dynamic contrast-enhanced subtraction MRI for characterizing intratesticular mass lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(3):578–85.
- [25] Schwarze V, Marschner C, Sabel B, de Gueiredo GN, Marcon J, Ingrisich M, et al. Multiparametric ultrasonographic analysis of testicular tumors: a single-center experience in a collective of 49 patients. *Scand J Urol* 2020;54(3):241–7.
- [26] Pedersen MR, Horsfield C, Foot O, Lindebjerg J, Osther PJS, Vedsted P, et al. Testicular microlithiasis in patients with testicular cancer in the United Kingdom and in Denmark. *Dan Med J* 2018;65(3).
- [27] Tsili AC, Bougia CK, Pappa O, Argyropoulou MI. Ultrasonography of the scrotum: Revisiting a classic technique. *Eur J Radiol* 2021;145:110000.
- [28] 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.
- [29] Sohaib SA, Koh DM, Barbachano Y, Parikh J, Husband JES, Dearnaley DP, et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol* 2009;64(4):362–7.
- [30] 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* 2009;16(11):887–93.
- [31] Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;57(5):780–90.
- [32] Bozzini G, Rubino B, Maruccia S, Marengi 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.
- [33] Fankhauser CD, Roth L, Kranzbühler B, Eberli D, Bode P, Moch H, et al. The role of frozen section examination during inguinal exploration in men with inconclusive testicular tumors: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2021;7(6):1400–2.
- [34] Pratsinis M, Fankhauser C, Pratsinis K, Beyer J, Bühner E, Cathomas R, et al. Metastatic potential of small testicular germ cell tumors: implications for surveillance of small testicular masses. *Eur Urol Open Sci* 2022;40:16–8.
- [35] Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Petersen JH, Almstrup K, Aksglaede L, Lauritsen J, et al. Optimised detection of germ cell neoplasia in situ in contralateral biopsy reduces the risk of second testis cancer. *BJU Int* 2022.
- [36] Dieckmann KP, 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.
- [37] 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? *Ecancermedicallscience* 2014;8:407.
- [38] Ghoreifi A, Djaladat H. Management of primary testicular tumor. *Urol Clin North Am* 2019;46(3):333–9.
- [39] Robinson R, Tait CD, Clarke NW, Ramani VAC. Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy. *BJU Int* 2016;117(2):249–52.
- [40] Magers MJ, Idrees MT. Updates in staging and reporting of testicular cancer. *Surg Pathol Clin* 2018;11(4):813–24.
- [41] Verrill C, Perry-Keene J, Srigley JR, Zhou M, Humphrey PA, Lopez-Beltran A, et al. Intraoperative Consultation and Macroscopic Handling: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol* 2018;42(6):e33–43.
- [42] 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 1: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105.
- [43] 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.
- [44] Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Ed New York: Springer; 2017.
- [45] Chung P, Daugaard G, Tyldesley 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Beyer J, Collette L, Sauvé N, Daugaard G, Feldman DR, Tandstad T, et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results From the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1553–62.
- [49] Gillessen S, Sauvé N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1563–74.
- [50] Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas-Magnan J, Melin MC, 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.
- [51] 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.
- [52] Rives N, Walschaerts M, Setif V, Hennebicq S, Saias J, Brugnion 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 Spermé network. *Fertil Steril* 2017;107(3), 580-588.e1.
- [53] Emmanuel A, Kanthabalan A, Alexander C, Bhatt N, Chan V, Kasivisvanathan V, et al. Expedited radical orchidectomy for testicular cancer: compromising fertility outcomes without oncological benefit? *Eur Urol* 2021;80(6):766–7.
- [54] Blecher GA, Chung E, Katz D, Kim SHK, Bailie J. Onco-Testicular Sperm Extraction (oncoTESE): A Contemporary Concept Review and Report of Australian Sperm Retrieval Rates and Fertility Outcomes. *Urology* 2022;160:109–16.
- [55] 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* 2005;16(6):863–8.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2018;73(3):394–405.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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(15):2771–7.
- [64] Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3817–23.
- [65] 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.
- [66] 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(18):2966–72.
- [67] Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I non-seminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol* 2014;25(11):2167–72.
- [68] Cullen M, Huddart R, Joffe J, Gardiner D, Maynard L, Hutton P, et al. The 111 Study: A Single-arm, Phase 3 Trial evaluating one cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin as adjuvant chemotherapy in high-risk, Stage 1 nonseminomatous or combined germ cell tumours of the testis. *Eur Urol* 2020;77(3):344–51.
- [69] Meng X, Ahmed M, Courtney KD, Arafat W, Ibrahim I, Margulis V, et al. Prophylaxis against thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer. *Front Oncol* 2021;11:724682.
- [70] Fankhauser CD, Tran B, Pedregal M, Ruiz-Morales JM, Gonzalez-Billalabeitia E, Patrikidou A, et al. A risk-benefit analysis of prophylactic anticoagulation for patients with metastatic germ cell tumours undergoing first-line chemotherapy. *Eur Urol Focus* 2021;7(5): 1130–6.
- [71] Tran B, Ruiz-Morales JM, Gonzalez-Billalabeitia E, Patrikidou A, Amir E, Seidel C, et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy and increased risk of venous thromboembolism in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic germ cell tumors: A study by the global germ cell cancer group (G3). *Cancer Med* 2020;9(1):116–24.
- [72] Dieckmann KP, Marghwal D, Pichlmeier U, Wülfing C. Thromboembolic events in patients with testicular germ cell tumours are predominantly triggered by advanced disease and by central venous access systems. *Urol Int* 2021;105(3–4):257–63.
- [73] Aparicio J, Sánchez-Muñoz A, Ochenduszko S, Gumà J, Fernández-Aramburo A, García Del Muro X, et al. Treatment and outcome of patients with stage IS testicular cancer: a retrospective study from the Spanish germ cell cancer Group. *J Urol* 2019;202(4):742–7.
- [74] Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, 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):1101–6.
- [75] 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.
- [76] Loriot Y, Texier M, Culine S, Fléchon A, Thiery-Vuillemin A, Gravis G, et al. The GETUG SEMITEP Trial: De-escalating Chemotherapy in Good-prognosis Seminoma Based on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Eur Urol* 2022. S0302-2838(22)02330-2.
- [77] von Amsberg G, Hamilton R, Papachristofilou A. Clinical Stage IIA-IIC Seminoma: Radiation Therapy versus Systemic Chemotherapy versus Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *Oncol Res Treat* 2018;41(6):360–3.
- [78] 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.
- [79] Funt SA, McHugh DJ, Tsai S, Knezevic A, O'Donnell D, Patil S, et al. Four cycles of etoposide plus cisplatin for patients

- with good-risk advanced germ cell tumors. *The Oncologist* 2021;26(6):483–91.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiac 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.
- [85] 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.
- [86] Chéry L, Dash A. The role of postchemotherapy surgery in germ cell tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):331–42.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* 2010;28(4):531–6.
- [92] 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.
- [93] Heidenreich A, Paffenholz P, Nestler T, Pfister D. Primary and postchemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer. *Oncol Res Treat* 2018;41(6):370–8.
- [94] Gerdtsen A, Håkansson U, Törnblom M, Jancke G, Negaard HFS, Glimelius I, et al. Surgical complications in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminoma germ cell tumour: a population-based study from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group. *Eur Urol Oncol* 2020;3(3):382–9.
- [95] 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.
- [96] Gerdtsen A, Thor A, Grenabo Bergdahl A, Almås B, Håkansson U, Törnblom M, et al. Unilateral or Bilateral Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Nonseminoma Patients with Postchemotherapy Residual Tumour? Results from RETROP, a Population-based Mapping Study by the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group. *Eur Urol Oncol* 2022;5(2):235–43.
- [97] Li R, Duplisea JJ, Petros FG, González GMN, Tu SM, Karam JA, et al. Robotic postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Eur Urol Oncol* 2019.
- [98] Tamhankar AS, Patil SR, Ojha SP, Ahluwalia P, Gautam G. Therapeutic supine robotic retroperitoneal lymph node dissection for post-chemotherapy residual masses in testicular cancer: technique and outcome analysis of initial experience. *J Robot Surg* 2019;13(6):747–56.
- [99] Calaway AC, Einhorn LH, Masterson TA, Foster RS, Cary C. Adverse surgical outcomes associated with robotic retroperitoneal lymph node dissection among patients with testicular cancer. *Eur Urol* 2019;76(5):607–9.
- [100] Carver BS, Sheinfeld J. Management of post-chemotherapy extra-retroperitoneal residual masses. *World J Urol* 2009;27(4):489–92.
- [101] Masterson TA, Shayegan B, Carver BS, Bajorin DF, Feldman DR, Motzer RJ, et al. Clinical impact of residual extraretroperitoneal masses in patients with advanced nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Urology* 2012;79(1):156–9.
- [102] Hu B, Daneshmand S. Role of extraretroperitoneal surgery in patients with metastatic germ cell tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):369–80.
- [103] Dowling CM, Assel M, Musser JE, Meeks JJ, Sjoberg DD, Bosl G, et al. Clinical outcome of retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with pure embryonal carcinoma in the orchiectomy specimen. *Urology* 2018;114:133–8.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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* 2014;25(5):987–91.
- [108] 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.

- [109] Alifrangis C, Lucas O, Benafif S, Ansell W, Greenwood M, Smith S, et al. Management of late relapses after chemotherapy in testicular cancer: optimal outcomes with dose-intense salvage chemotherapy and surgery. *Eur Urol Focus* 2020.
- [110] Moore JA, Slack RS, Lehner MJ, Campbell MT, Shah AY, Zhang M, et al. Very late recurrence in germ cell tumor of the testis: lessons and implications. *Cancers* 2022;14(5).
- [111] 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]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Fr Urol* 2010;20(6):416–24.
- [112] Blok JM, Groot HJ, Huele EH, de Wit R, Horenblas S, Nuver J, et al. Dose-dependent effect of platinum-based chemotherapy on the risk of metachronous contralateral testicular cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(4):319–27.
- [113] Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, Vasey PA, Aass N, Hud-dart 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.