

Guide de pratique consensuel de l'Association des urologues du Canada : prise en charge des tumeurs germinales du testicule



Robert J. Hamilton¹, Christina Canil², Noa Shani Shrem², Kopika Kuhathaas³, Maria (Di) Jiang⁴, Peter Chung⁵, Scott North⁶, Piotr Czaykowski⁷, Sebastien Hotte⁸, Eric Winquist⁹, Christian Kollmannsberger¹⁰, Armen Aprikian¹¹, Denis Soulières¹², Scott Tyldesley¹³, Alan I. So¹⁴, Nicholas Power¹⁵, Ricardo A. Rendon¹⁶, Martin O'Malley¹⁷, Lori Wood¹⁸

¹Département d'oncologie chirurgicale, Division d'urologie, Princess Margaret Cancer Centre, Réseau universitaire de santé, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; ²Département de médecine, Division d'oncologie médicale, L'Hôpital d'Ottawa et Université d'Ottawa, Ottawa, Ont., Canada; ³Princess Margaret Cancer Centre, Réseau universitaire de santé, Toronto, Ont., Canada; ⁴Département de médecine, Division d'oncologie médicale, Princess Margaret Cancer Centre, Réseau universitaire de santé, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; ⁵Département de radio-oncologie, Programme de médecine des rayonnements, Hôpital Princess Margaret, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; ⁶Département d'oncologie, Division d'oncologie médicale, Cross Cancer Institute, Université de l'Alberta, Edmonton, Alb., Canada; ⁷Département d'oncologie médicale et d'hématologie, CancerCare Manitoba, Winnipeg, Man., Canada; ⁸Division d'oncologie médicale, Juravinski Cancer Centre, Hamilton, Ont., Canada; ⁹Division d'oncologie médicale, Université Western et London Health Sciences Centre, London, Ont., Canada; ¹⁰Département d'oncologie médicale, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, C.-B., Canada; ¹¹Division d'urologie, Département de chirurgie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Qc, Canada; ¹²Division d'oncologie médicale/hématologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada; ¹³Département de radio-oncologie, Université de la Colombie-Britannique, BC Cancer Vancouver, Vancouver, C.-B., Canada; ¹⁴Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, BC Cancer Vancouver, Vancouver, C.-B., Canada; ¹⁵Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Western, London, Ont., Canada; ¹⁶Division d'urologie, Département de chirurgie, Capital Health - Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, N.-É., Canada; ¹⁷Département d'imagerie médicale, Réseau universitaire de santé, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; ¹⁸Division d'oncologie médicale, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, N.-É., Canada.

Lecteur critique : Michael A.S. Jewett

Départements de chirurgie (urologie) et d'oncologie chirurgicale, Princess Margaret Cancer Centre, Réseau universitaire de santé, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada

Citer comme suit à l'origine: Hamilton RJ, Canil C, Shani Shrem N *et al.* Canadian Urological Association consensus guideline: Management of testicular germ cell cancer. *Can Urol Assoc J* 2022;16(6):155-73. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.7945>

Annexe disponible sur cuaj.ca

Table des matières

3. Tumeur des cellules germinales non séminomateuses (TCGNS) de stade clinique I.....	R65
Surveillance	R66
Chimiothérapie adjuvante.....	R66
Curage ganglionnaire rétropéritonéal (CGR) adjuvant ..	R66
Recommandations consensuelles	R67
4. TCGNS de stade clinique IIA/IIB	R67
Recommandations consensuelles	R68
5. Traitement d'un cancer de stade avancé ou métastatique...R69	
Soins de soutien et surveillance pendant la chimiothérapie	R69
Masses résiduelles post-chimiothérapie : TCGNS	R70
Masses résiduelles post-chimiothérapie : Séminome	R71
Chimiothérapie de consolidation après une chirurgie post-chimiothérapie	R72
Métastases cérébrales	R72
Recommandations consensuelles	R72
6. Traitement des tumeurs récidivantes et réfractaires	R73
Récidive après surveillance active ou traitement locorégional seulement.....	R73
Récidive après une chimiothérapie adjuvante.....	R73
Récidive après une chimiothérapie à base de cisplatine pour une tumeur de stade avancé.....	R74
Chimiothérapie à doses conventionnelles.....	R75
Chimiothérapie à forte dose et autogreffe.....	R75
Récidives ultérieures après une chimiothérapie de rattrapage.....	R75
Cas de récidive avec métastases cérébrales	R75
Chirurgie de rattrapage	R75
Récidives tardives	R76
Recommandations consensuelles	R76

Table des matières

Introduction.....	R61
Méthodologie.....	R61
1. Diagnostic et stadification	R61
Tableau clinique des tumeurs des cellules germinales (TCG)	R61
Recommandations consensuelles	R61
2. Clinical stage I (CSI) and clinical stage II (CSII) seminoma...R63	
Séminome de stade clinique I.....	R63
Surveillance.....	R63
Radiothérapie adjuvante.....	R64
Chimiothérapie adjuvante	R64
Séminome de stade clinique II.....	R65
Recommandations consensuelles	R65

Introduction

Le cancer du testicule est la tumeur solide maligne la plus fréquente chez les hommes de 15 à 29 ans; on estime qu'il y aura 1 200 cas et 35 décès au Canada en 2021¹. Plus de 90 % des cas de cancer du testicule sont des tumeurs primaires des cellules germinales (TCG), qui se divisent en deux types histologiques, les séminomes et les non-séminomes². L'incidence des deux types de cancer est en hausse, les taux de séminomes augmentant plus rapidement³. Les TCG du testicule restent une maladie hautement guérissable, mais nécessitent une approche multidisciplinaire et coordonnée pour fournir un traitement optimal et rapide. Des études montrent une amélioration de la survie et une réduction au minimum des effets toxiques et du surtraitement lorsque les soins sont prodigués dans des centres expérimentés (ou en coordination avec de tels centres) prenant en charge de grands volumes de patients atteints de TCG⁴⁻⁶. Les avantages potentiels comprennent un examen pathologique par un-e spécialiste expérimenté-e, une évaluation radiographique spécialisée, des recommandations fondées sur les lignes directrices et la prestation de soins multidisciplinaires en temps opportun.

Lors de la réunion canadienne sur les TCG tenue à Toronto en 2018, les prestataires de soins liés aux TCG au pays ont priorisé la mise à jour du document consensuel canadien, dont la dernière révision remonte à 2010⁷.

Méthodologie

Un groupe multidisciplinaire d'expert-e-s canadien-ne-s sur le cancer du testicule (neuf oncologues médicaux-les, cinq uro-oncologues, deux radio-oncologues, un pathologiste génito-urinaire et un radiologue génito-urinaire) a participé à la mise à jour de ce guide de pratique. Les participant-e-s se sont vu attribuer des sujets à mettre à jour concernant chaque stade de la maladie, et les responsables du projet (RH, CC, LW) ont participé à la mise à jour de tous les sujets. Cinq réunions individuelles avec chaque sous-groupe d'expert-e-s se penchant sur un stade particulier ont eu lieu en avril 2021 pour discuter et élaborer les principales recommandations. Une fois les recommandations compilées, tou-te-s les participant-e-s ont voté par le biais de SurveyMonkey pour indiquer leur niveau d'accord. Suivant une version modifiée des méthodes utilisées par les comités des lignes directrices de l'Association européenne d'urologie et de l'Association européenne d'oncologie médicale, on a assorti chaque recommandation d'une échelle de Likert en cinq points : tout à fait en désaccord, plutôt en désaccord, indécis-e, plutôt d'accord, tout à fait d'accord, abstention (hors du champ de ma pratique et/ou je ne suis pas à l'aise de répondre)⁸. *A priori*, l'accord était défini comme $\geq 75\%$ des expert-e-s votant *plutôt d'accord* ou *tout à fait d'accord*.

Les résultats de ce premier vote sont présentés à la figure supplémentaire 1 (disponible sur cuaj.ca).

En juin 2021, une réunion virtuelle du groupe complet a été organisée pour discuter d'une recommandation qui n'avait pas fait l'objet d'un accord, ainsi que de 22 autres recommandations pour lesquelles, malgré un accord $\geq 75\%$, certain-e-s expert-e-s avaient indiqué être en désaccord ou indécis-es. Des modifications ont été proposées en conséquence, notamment la création d'une nouvelle recommandation. En juillet 2021, un second et dernier tour de vote a été effectué, incluant toutes les recommandations pour lesquelles des modifications avaient été proposées. Toutes les recommandations ont fait l'objet d'un accord. Tout au long du guide de pratique, après chaque recommandation, le pourcentage d'expert-e-s ayant voté *tout à fait d'accord* ou *plutôt d'accord* pour chaque énoncé est indiqué entre parenthèses.

1. Diagnostic et stadification

Tableau clinique des TCG

En présence de TCG, il est d'une importance capitale de déceler la tumeur, de faire le bilan diagnostique et d'amorcer le traitement dans de brefs délais. La plupart des patients présentent une masse testiculaire palpable qui peut être douloureuse ou non. Parfois, le tableau clinique initial reflète la présence d'un cancer métastatique symptomatique, p. ex. douleur due à une masse rétropéritonéale ou au cou, symptômes respiratoires, thrombus ou symptômes constitutionnels, comme une perte de poids⁹. Chez environ 5 % des patients, la tumeur primaire est extragonadique (c.-à-d. rétropéritonéale ou médiastinale)¹⁰.

Dans de rares cas, en présence de TCG de stade avancé, la tumeur testiculaire primaire régresse spontanément sans traitement et, après orchidectomie, elle est décrite dans l'analyse pathologique comme une tumeur primaire « éteinte » ou atrophie (*burned-out*)¹¹. Parfois, avant l'orchidectomie, le radiologue peut repérer des changements dans le testicule ipsilatéral évoquant une tumeur primaire éteinte ou tumeur d'Azzopardi¹². Dans de tels cas, lorsqu'on est sur le point d'entreprendre la chimiothérapie, on pourra reporter, voire annuler, l'orchidectomie en fonction de la suspicion clinique.

Recommandations consensuelles

- i. Certains examens diagnostiques et de stadification sont obligatoires (tableau 1).
 - a. Ceux-ci incluent : examen du scrotum; mesure des taux sériques des marqueurs tumoraux alpha-fœtoprotéine (AFP), gonadotrophine chorionique humaine (HCG) et lactate déshydrogé-

- nase (LDH); échographie pour visualiser les testicules; et tomодensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis (*accord : 100 %*).
- b. La scintigraphie osseuse et l'imagerie cérébrale (de préférence l'imagerie par résonance magnétique [IRM]) sont indiquées chez les patients présentant des symptômes évoquant une atteinte osseuse ou du SNC, ainsi que chez les patients dont le pronostic selon la classification de l'IGCCCC (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) est défavorable (*accord : 100 %*).
 1. Il faut aussi envisager l'imagerie cérébrale en cas de métastases pulmonaires étendues ou de choriocarcinome pur et/ou si le taux d'HCG est > 5000 UI/L au moment du diagnostic¹³ (*accord : 100 %*).
 - c. D'autres épreuves d'imagerie, telles que l'IRM et la tomographie par émission de positrons (TEP), ne devraient pas être utilisées systématiquement pour la stadification (*accord : 94 %*).
- ii. À de rares exceptions près, l'orchidectomie radicale représente l'intervention diagnostique et thérapeutique initiale et doit être réalisée par l'ablation, par une incision inguinale, du testicule et du cordon spermatique jusqu'au niveau de l'anneau inguinal interne (*accord : 100 %*).
 - iii. Ne pas procéder à l'insertion d'une prothèse testiculaire lors de l'orchidectomie sans en avoir d'abord discuté avec les patients (*accord : 83 %*).
 - iv. Afin de ne pas retarder l'amorce de la chimiothérapie, on peut reporter l'orchidectomie chez les patients présentant un cancer métastatique mettant en jeu le pronostic vital lorsqu'un diagnostic de TCG non séminomateuse (p. ex. taux d'AFP clairement élevé et/ou taux d'HCG > 5000 UI/L) ou séminomateuse (p. ex. biopsie du siège métastatique) est confirmé. Dans ces cas, l'orchidectomie doit être réalisée après la chimiothérapie^{14,15} (*accord : 100 %*).
 - v. Les marqueurs tumoraux doivent être mesurés avant l'orchidectomie puis de 1 à 3 semaines après l'intervention, et à nouveau pour s'assurer du retour à la normale, en tenant compte de la demi-vie connue de l'AFP (< 7 jours) et de la β -HCG (< 3 jours) (*accord : 100 %*).
 - vi. Dans les très rares cas où il est possible que la tumeur soit bénigne, une biopsie excisionnelle avec section congelée doit être réalisée avant l'orchidectomie dans un centre expérimenté, pour permettre la possibilité d'une orchidectomie partielle épargnant un testicule¹⁶ (*accord : 94 %*).
 - vii. Chez les patients présentant des tumeurs bilatérales synchrones, des tumeurs controlatérales métachrones ou la présence d'un testicule solitaire et des taux de testostérone préopératoires normaux, l'orchidectomie partielle pratiquée par un-e chirurgien-ne expérimenté-e peut remplacer l'orchidectomie radicale si les patients répondent à des critères précis (*accord : 92 %*).
 - viii. Si on procède à une intervention avec épargne d'un testicule et qu'une néoplasie germinale *in situ* (NGIS) est observée dans le tissu testiculaire restant, les options comprennent l'orchidectomie radicale, la radiothérapie adjuvante ou la surveillance; la discussion doit aborder le risque de récurrence du cancer, l'hypogonadisme et la fertilité (*accord : 100 %*).
 - ix. Il faut tenir une discussion approfondie sur la cryoconservation de sperme avec tous les patients porteurs de TCG recevant un traitement (intervention chirurgicale, chimiothérapie et/ou radiothérapie) (*accord : 100 %*).
 - x. Il faut consigner les points suivants dans le rapport d'histopathologie : intervention, latéralité du spécimen, caractère focal, taille et étendue de la tumeur (*rete testis*, tissus mous hilaires, épидидyme, tunique vaginale, cordon spermatique, scrotum), type histologique, état des marges, présence ou absence d'envahissement lymphovasculaire, nombre de ganglions lymphatiques atteints et examinés, stade pathologique (classification pTNM, selon la 8^e édition [la plus récente] de l'AJCC/UICC¹⁷ [tableau supplémentaire 1; disponible sur *cuaj.ca*]) et autres observations pathologiques (NGIS, micro-lithiase, nodule de cellules de Sertoli, atrophie). En cas de TCG mixtes, la proportion estimée de chaque composante doit être indiquée en pourcentage (%). L'immunohistochimie est considérée comme un examen complémentaire utile pour l'établissement du diagnostic des tumeurs testiculaires (*accord : 100 %*).
 - xi. Il est recommandé que les tumeurs testiculaires soient évaluées par un-e pathologiste expérimenté-e dans ce type de cancer¹⁸ (*accord : 100 %*).
 - xii. Les cas de cancer métastatique doivent être classés selon le système de l'IGCCCC¹⁹ (tableau 2) (*accord : 100 %*).

Tableau 1. Examens obligatoires

Antécédents complets et examen physique, y compris l'examen du scrotum
Analyses de laboratoire
– Alpha-fœtoprotéine (AFP)
– β -gonadotrophine chorionique humaine (β -HCG)
– Lactate déshydrogénase (LDH)
Imagerie initiale*
– Échographie scrotale
– TDM abdomen et pelvis
– TDM thorax

* Scintigraphie osseuse et imagerie cérébrale chez les patients présentant des symptômes ou un cancer métastatique de pronostic défavorable. TDM : tomодensitométrie

Tableau 2. Classification de l'International Germ Cell Cancer Collaborative Group

Classe histologique	Catégorie pronostique	Facteurs cliniques
TCGNS	Favorable	Tumeur testiculaire/rétropéritonéale primaire ET pas de métastases viscérales non pulmonaires ET taux de marqueurs favorables (S1) – AFP < 1000 ug/L et – β-HCG < 5000 UI/L et – LDH < 1,5 × LSN
	Intermédiaire	Tumeur testiculaire/rétropéritonéale primaire pas de métastases viscérales non pulmonaires ET taux de marqueurs intermédiaires (S2) – AFP ≥ 1000 ug/L et ≤ 10 000 ug/L ou – β-HCG ≥ 5000 UI/L et ≤ 50 000 UI/L ou – LDH ≥ 1,5 × LSN et ≤ 10 × LSN*
	Défavorable	Tumeur médiastinale primaire ET/OU métastases viscérales non pulmonaires ET/OU tout taux de marqueurs défavorable (S3) – AFP > 10 000 ug/L ou – β-HCG > 50 000 UI/L ou – LDH > 10 × LSN
Séminome	Favorable	Tout foyer de cancer primaire ET pas de métastases viscérales non pulmonaires ET taux normal d'AFP, tout taux de β-HCG, tout taux de LDH
	Intermédiaire	Tout foyer de cancer primaire ET métastases viscérales non pulmonaires ET taux normal d'AFP, tout taux de β-HCG, tout taux de LDH

* Déterminer la classe de risque selon l'IGCCCG sur la base d'une hausse de la LDH seule est une décision controversée. AFP : alpha-fœtoprotéine; β-HCG : bêta-gonadotrophine chorionique humaine; LDH : lactate déshydrogénase; LSN : limite supérieure de la normale; TCGNS : tumeur des cellules germinales non séminomateuse. D'après l'International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group19.

2. Séminome de stade clinique I (SCI) et de stade clinique II (SCII)

Séminome de stade clinique I

Le diagnostic de séminome de stade I repose sur la présence d'un séminome pur dans la pièce d'orchidectomie, des taux des marqueurs revenus à la normale après l'intervention, l'absence d'antécédents de taux élevés d'AFP et un résultat normal à l'imagerie de stadification. Le risque de récurrence dans ces cas est de 15 %, la plupart des récurrences survenant dans le rétropéritoine²⁰⁻²². Les options thérapeutiques

comprennent la surveillance, la radiothérapie para-aortique ± pelvienne ou la chimiothérapie (carboplatine x 1 ou 2 cycles), comme le montre le tableau 3. Il faut discuter avec tous les patients du risque de récurrence par rapport au risque d'effets secondaires liés au traitement adjuvant. Cela dit, étant donné que le traitement adjuvant est associé à des effets toxiques aigus, à un risque d'effets secondaires tardifs, à un surtraitement potentiel dans 85 % des cas et à l'absence d'amélioration de la survie, la surveillance est l'approche à privilégier pour tous les patients atteints de séminome de stade I.

Surveillance

Plusieurs études prospectives sans randomisation portant sur la surveillance des séminomes de stade I ont été réalisées (tableau supplémentaire 2; disponible sur cuaj.ca). Les taux de récurrences à cinq ans variaient de 11 à 20 %^{23,24}. Les ganglions lymphatiques para-aortiques sont le principal siège des récurrences (soit 82 % dans l'étude du Danish Testicular Cancer Study Group et 97 % dans la série de cas du Princess Margaret)^{25,26}. Le délai médian avant la récurrence est de 12 à 18 mois mais des récurrences tardives (> 4 ans) ont aussi été signalées. La survie spécifique à la maladie est > 99 %, un taux comparable à celui noté avec la radiothérapie adjuvante et le traitement par carboplatine.

Il n'y a pas de cohérence quant aux facteurs de risque associés à la récurrence dans les diverses études et ces derniers ont donc une valeur pronostique limitée. Dans une analyse groupée de 638 patients provenant de quatre centres, une taille de la tumeur > 4 cm et l'atteinte du *rete testis* étaient les seuls facteurs associés à la récurrence²⁷. D'autres études de grande envergure regroupées ont donné des résultats contradictoires, pointant vers une corrélation uniquement avec l'atteinte du *rete testis*, uniquement avec la taille de la tumeur, ou avec les deux^{20,21,28}.

Malgré les limites de ces facteurs de risque, le Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Study Group et le Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA) ont proposé une stratégie adaptée au risque, soit la surveillance pour les patients à faible risque (0 facteur de risque) et un traitement adjuvant pour les patients à risque élevé (1 ou 2 facteurs de risque)^{21,29}. Ces études ont confirmé que les patients à faible risque couraient bel et bien un mince risque de récurrence (4 à 6 %) et que la stratégie adaptée au risque diminuait le risque de récurrence chez les patients à risque élevé. Comme les patients du groupe à risque élevé

Tableau 3. Options de traitement d'un séminome de stade I

Option	Taux de récurrence	Survie spécifique au cancer
Surveillance	15 %	99 %
Carboplatine x 1 cycle	5 %	99 %
Radiothérapie	4 %	99 %

ont plus de 75 % de probabilité de ne pas présenter de récurrence lors de la surveillance, le traitement adjuvant peut n'entraîner qu'une modeste réduction absolue du risque de récurrence^{20,21}. La quasi-totalité des récurrences surviennent pendant la surveillance peut être traitée par radiothérapie ou chimiothérapie, ce qui donne lieu à une survie spécifique au cancer de 99 %. En conséquence, une récente revue systématique du European Testicular Cancer Guidelines Panel a conclu que l'utilité pronostique de la taille de la tumeur et de l'envahissement du *rete testis* avait des limites importantes²³.

L'une des préoccupations concernant la surveillance non adaptée au risque est la possibilité d'un recours accru à la chimiothérapie pour guérir un cancer récidivant. Cependant, comme la plupart des récurrences se produisent dans le rétropéritoine, la radiothérapie est une approche de rattrapage unique efficace. Par exemple, au Princess Margaret, 78 % des récurrences de séminomes de stade I ont été traitées par radiothérapie, et seulement 9 % d'entre elles ont nécessité une chimiothérapie pour traiter une autre récurrence ultérieure²⁶.

La stratégie optimale de surveillance reste à déterminer. Plusieurs études rétrospectives laissent entendre que les évaluations en série des marqueurs tumoraux ne contribuent pas au dépistage des récurrences et ces dernières ont été abandonnées dans certains protocoles de surveillance des séminomes de stade I³⁰. Les résultats semblent indiquer que l'IRM n'est pas inférieure à la TDM, et qu'un programme de trois examens par imagerie n'est pas inférieur à un programme de sept examens. L'interprétation et une discussion plus poussée de ces résultats sont requises afin de pouvoir recommander un calendrier plus optimal de surveillance permettant de réduire au minimum l'exposition aux rayonnements sans compromettre les résultats³¹.

Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie rétropéritonéale adjuvante est désormais limitée aux circonstances occasionnelles où la surveillance n'est pas possible^{32,33}. Les grandes séries de cas et les essais avec randomisation sur la radiothérapie adjuvante font état d'un taux de récurrence de 4 % (valeurs min. et max : 0,8 et 5 %) (tableau supplémentaire 3; disponible sur cuaj.ca)³⁴. Les récurrences surviennent plus de 3 ans après la radiothérapie semblent rares, puisqu'elles n'ont été notées que chez trois des 1 893 patients inscrits aux essais TE10, TE18 et

TE19 du MRC sur la radiothérapie adjuvante³⁵. Les données des essais avec randomisation montrent des taux de récurrence globaux similaires pour la radiothérapie dirigée vers les ganglions para-aortiques par rapport à l'extension du volume pour inclure les ganglions pelviens ipsilatéraux (3,4 % contre 4 %) ³⁶. Il est recommandé de poursuivre les épreuves d'imagerie pour dépister une récurrence pelvienne si cette région n'est pas incluse dans le volume du traitement initial.

Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est limitée aux circonstances occasionnelles où la surveillance n'est pas possible. Si elle est administrée, un ou deux cycles de carboplatine constituent des options, mais on ne sait pas encore lequel, de un cycle ou deux, est préférable. La seule étude avec randomisation (étude TE19 du MRC) comparant la radiothérapie adjuvante à un cycle de carboplatine a observé un taux de récurrence similaire à cinq ans (4,0 % contre 5,3 %) ³⁷. Cependant, des données d'études sans randomisation portent à croire à un taux moindre de récurrences avec deux cycles (1,5 à 3 % vs 5 %) ^{38,39}. De même, les données de SWENOTECA basées sur la population montrent des réductions de risque relativement faibles avec un seul cycle de carboplatine par rapport à la surveillance, en particulier chez les patients à risque élevé (taux de récurrence de 2,2 % contre 4,0 % chez les patients à faible risque et de 9,3 % contre 15,5 % chez les patients à risque élevé)²¹. Cette approche adjuvante présente aussi de nombreux inconvénients potentiels. La réduction du risque de récurrence n'est pas si impressionnante (de 15 % à 5 %) et la plupart des récurrences se produisent dans le rétropéritoine, de sorte que des TDM de l'abdomen et du pelvis sont toujours nécessaires, comme pour les patients sous surveillance. En outre, les récurrences après traitement par carboplatine peuvent avoir des caractéristiques biologiques plus défavorables, comme le rapporte une série de cas récente⁴⁰. Par rapport aux grandes séries de surveillance, ces 185 patients semblaient présenter un plus grand fardeau de la maladie au moment de la récurrence, une plus grande dépendance à l'égard de la bléomycine, de l'étoposide et du cisplatine (BEP) en tant que traitement de rattrapage et une incidence plus élevée de seconde récurrence et de décès. Enfin, les effets toxiques à long terme (c'est-à-dire au-delà de 15 ans) du carboplatine ne sont pas connus, car la série ayant recueilli des données sur les effets toxiques sur la plus longue période n'avait qu'un suivi médian de neuf ans⁴¹.

Recommandations consensuelles (figure 2 supplémentaire; disponible sur cuaj.ca)

- i. Les patients présentant une hausse des marqueurs tumoraux après une orchidectomie, malgré des résultats normaux à l'imagerie, sont considérés comme étant au

Tableau 4. Options de traitement d'une TCGNS de stade I

Option	Taux de récurrence	Survie spécifique au cancer
Surveillance	26 %	99 %
BEP x 1 cycle	2 à 7 %	99 %
CGR	10 %*	99 %

* Cette valeur inclut l'administration d'une chimiothérapie adjuvante à certains patients dont les ganglions lymphatiques retirés par CGR étaient cancéreux. CGR : curage ganglionnaire rétropéritonéal; TCGNS : tumeur des cellules germinales non séminomateuse.

- stade I et doivent être traités par chimiothérapie selon la classe correspondante de l'IGCCCG (*accord : 100 %*).
- ii. Les patients doivent être informés de toutes les options de traitement (surveillance, chimiothérapie adjuvante, radiothérapie adjuvante), y compris les avantages et les effets secondaires potentiels de chacune, et doivent participer au processus de décision (*accord : 100 %*).
 - iii. Chez un patient désireux et capable d'adhérer à un programme de surveillance, celle-ci devrait être l'option à privilégier (*accord : 100 %*).
 - iv. Une approche adaptée au risque basée sur la surveillance pour les patients à faible risque et sur le traitement adjuvant pour ceux qui présentent un risque plus élevé de récurrence n'est pas recommandée (*accord : 93 %*).
 - v. Si on choisit de recourir à un traitement adjuvant, la chimiothérapie à base de carboplatine et la radiothérapie sont des options (*accord : 94 %*).
 - vi. Tout comme dans le cas des programmes de surveillance, il demeure nécessaire de procéder à une imagerie après un traitement adjuvant (*accord : 93 %*).
 - vii. À l'heure actuelle, le curage ganglionnaire rétropéritonéal (CGR) primaire ne figure pas dans l'algorithme de traitement des séminomes de stade I (*accord : 93 %*).

Séminome de stade clinique II

Chez les patients présentant un séminome de stade IIA sans hausse des taux des marqueurs, on recommande une période initiale de surveillance avec un nouvel examen par imagerie au bout de 6 à 8 semaines, car jusqu'à 30 % des cas se révèlent être des cas faux positifs de lymphadénopathie.

Dans le cas d'un séminome de stade IIB, la radiothérapie ou la chimiothérapie sont des options. Aucun essai avec randomisation n'a comparé ces deux options dans ce contexte. La radiothérapie dirigée vers les ganglions para-aortiques et pelviens ipsilatéraux à des doses allant de 30 à 35 Gy est associée à des taux sans récurrence à cinq ans supérieurs à 90 % dans la plupart des études de cas modernes⁴².

Dans la maladie de stade IIB, selon le volume tumoral et l'emplacement des ganglions lymphatiques atteints, la radiothérapie ou la chimiothérapie sont des options⁴². Le taux de survie sans récurrence atteint près de 90 % avec la radiothérapie, et la plupart des récurrences sont guéries par une chimiothérapie de rattrapage⁴³. On note très peu de récurrences avec la chimiothérapie de première intention. La survie globale spécifique à la maladie se situe près de 100 % avec l'une ou l'autre des approches de prise en charge⁴³.

Dans une méta-analyse de quatre études prospectives et neuf études rétrospectives, la chimiothérapie et la radiothérapie ont permis d'obtenir une maîtrise similaire du cancer de stade IIA, mais la chimiothérapie s'est révélée légèrement supérieure dans les cas de stade IIB (taux de récurrence de

5 % contre 12 %), avec une incidence plus faible d'effets toxiques tardifs et de cancers secondaires⁴⁴.

La maladie de stade IIC doit être prise en charge par chimiothérapie, car le taux de récurrence avec la radiothérapie approche les 50 % dans la plupart des séries, et tous ces cas de récurrences ne pourront pas être guéris par la chimiothérapie⁴².

Pour tous les patients atteints d'un séminome de stade II, la chimiothérapie est la même que pour les patients ayant un pronostic favorable selon la classification de l'IGCCCG. Le rôle du CGR et de la radiothérapie à volume réduit en association avec un traitement unique par carboplatine dans le traitement des séminomes de stade II fait l'objet d'essais cliniques et n'est pas une option établie en dehors du cadre des essais^{45,46}.

Recommandations consensuelles

- i. Chez les patients présentant un séminome de stade IIA sans hausse des taux de marqueurs, on recommande une période initiale de surveillance avec répétition de l'imagerie après 6 à 8 semaines (*accord : 94 %*).
- ii. Dans le cas du séminome de stade IIA, la radiothérapie ou la chimiothérapie sont des options thérapeutiques standard à discuter avec le patient (*accord : 100 %*).
- iii. Dans le cas du séminome de stade IIB, la radiothérapie ou la chimiothérapie sont des options thérapeutiques. La chimiothérapie est l'option à privilégier dans la plupart des cas (*accord : 94 %*).
- iv. Dans les séminomes de stade IIC, la chimiothérapie est l'approche thérapeutique standard (*accord : 100 %*).
- v. La chimiothérapie dans ce contexte est la même que pour les patients avec un cancer métastatique ayant un pronostic favorable selon la classification de l'IGCCCG (*accord : 100 %*).
- vi. L'utilisation du CGR pour traiter des séminomes de stade II demeure expérimentale (*accord : 94 %*).

3. TCGNS de stade clinique I

Le cancer du testicule est classé comme une TCGNS si, du point de vue histologique, la tumeur contient une composante quelconque de carcinome embryonnaire, de tumeur vitelline, de choriocarcinome ou de tératome. Les patients présentant un séminome pur sur le plan histologique, mais ayant un taux sérique d'AFP élevé ou un taux d'HCG nettement élevé (généralement considéré comme > 5000 UI/L) sont vus comme des cas de TCGNS. Les patients présentant de manière persistante des taux élevés ou croissants de marqueurs 4 à 6 semaines après l'orchidectomie avec une imagerie normale sont considérés comme étant au stade I et doivent être traités par chimiothérapie selon leur classe de l'IGCCCG.

Les options de traitement des TCGNS de stade I sont résumées dans le tableau 4 et comprennent la surveillance, la chimiothérapie (généralement 1 ou 2 cycles du schéma BEP), ou le CGR. Environ 20 à 30 % des patients atteints de TCGNS de stade I récidivent en l'absence de traitement adjuvant^{22,47}. Bien que le traitement adjuvant réduise le risque de récurrence, le taux de survie spécifique au cancer est équivalent à celui noté avec la surveillance (99 %) et les discussions avec les patients doivent donc aller au-delà du risque de récurrence et inclure les effets toxiques potentiels à long terme du traitement adjuvant et la survie spécifique au cancer équivalente. La surveillance est l'approche à privilégier chez tous les patients atteints de TCGNS de stade I.

Dans certains pays, on prescrit un traitement adjuvant aux patients présentant des caractéristiques liées à un risque élevé. Le principal facteur associé à un risque accru de récurrence est la présence d'un envahissement lymphovasculaire (ELV) dans la pièce d'orchidectomie, car ce dernier fait passer les TCGNS du stade pT1 au stade pT2 et dans l'ensemble, du stade IIA au stade IIB^{22,48}. Certaines données montrent que la prédominance d'un carcinome embryonnaire est également associée à la récurrence. Le seuil de définition de cette prédominance varie de > 50 % à 100 % dans les études de cas publiées. Qu'il y ait présence d'ELV, d'une prédominance de carcinome embryonnaire ou des deux, le risque associé de récurrence est d'environ 50 %⁴⁷.

Surveillance

Les études de cas publiées font état de 6 179 patients atteints de TCG de stade I sous surveillance, dont 1 603 cas (25,9 %) de récurrences et 67 décès (1,1 %) (tableau supplémentaire 4; disponible sur *cuaj.ca*). Ces séries confirment que l'ELV et la prédominance du carcinome embryonnaire sont des facteurs de risque, faisant passer le taux de récurrence jusqu'à 50 % lorsqu'ils sont présents, mais soulignent l'innocuité globale de la surveillance, 74 % des patients des études publiées ne nécessitant pas de traitement supplémentaire après l'orchidectomie.

Les cas qui récidivent pendant la surveillance sont normalement traités avec 3 ou 4 cycles de chimiothérapie⁴⁷. La charge de traitement plus élevée chez les 50 % qui connaissent une récurrence constituerait donc un argument contre la surveillance par rapport à un traitement adjuvant initial (par exemple, BEP x 1 cycle) dans le cas des TCGNS de stade I à risque élevé. Une série récente de 162 patients connaissant une récurrence a montré l'innocuité du traitement de rattrapage par CGR en cas de récurrence pendant la surveillance de TCGNS de stade I⁴⁹. La majorité des récurrences se situaient dans le rétropéritoine et 38 % ont été traitées par CGR, dont 73 % n'ont pas eu besoin de chimiothérapie ultérieure. Dans l'exercice de modélisation de cette étude, une cohorte théorique de 100 patients à risque élevé traités

par surveillance et traitement de rattrapage, de préférence par CGR, avait une charge de chimiothérapie similaire à celle d'un groupe recevant un cycle du schéma BEP comme traitement adjuvant.

Chimiothérapie adjuvante

Une revue systématique rétrospective d'essais sans randomisation et d'un essai avec randomisation utilisant la chimiothérapie adjuvante contre des TCGNS de stade I a montré un taux de récurrence de 3,8 % avec divers schémas à base de sels de platine (tableau supplémentaire 5; disponible sur *cuaj.ca*)⁵⁰. Le MRC a évalué de manière prospective le schéma BEP sur 2 cycles chez des patients jugés à risque élevé de récurrence d'après de multiples caractéristiques histopathologiques. Lors du suivi à long terme, 1,8 % (2/114) des patients ont présenté une récurrence⁵¹. D'autres essais se sont penchés sur les patients présentant un risque élevé en raison d'un ELV ou d'une prédominance embryonnaire sur le plan histologique. Après deux cycles de chimiothérapie par schéma BEP, le taux de récurrence se situait entre 2,2 et 2,9 %^{52,53}.

On a aussi évalué l'utilisation d'un seul cycle du schéma BEP. Le groupe SWENOTECA a comparé la surveillance et le schéma BEP x 1 cycle dans une cohorte prospective. Chez les patients présentant un ELV, 41,7 % des patients sous surveillance ont eu une récurrence, contre 3,2 % des patients recevant un cycle du schéma BEP. Le taux de survie spécifique à la cause à cinq ans était de 100 % pour le groupe sous chimiothérapie, sans mortalité liée au traitement⁵⁴. Plus récemment, l'Étude 111 à un seul groupe menée au Royaume-Uni a confirmé l'efficacité du schéma BEP x 1 cycle dans les cas de TCGNS de stade IB (taux de récurrence de 3,1 % et un décès lors d'un suivi médian de 49 mois)⁵⁵.

Le taux de mortalité spécifique à la cause est très bas après un ou deux cycles du schéma BEP, mais on dispose de très peu de détails sur les complications, telles que les problèmes cardiovasculaires, à très long terme (> 20 ans). Ainsi, une prise de décision conjointe est essentielle concernant la chimiothérapie adjuvante par rapport à d'autres stratégies⁵⁶.

CGR adjuvant

Aucune étude n'a comparé directement le CGR adjuvant à la surveillance. Dans la plupart des études sur le CGR adjuvant, on a administré deux cycles de chimiothérapie aux patients présentant une atteinte ganglionnaire pathologique, ce qui rend les avantages du CGR peu clairs lorsqu'on les compare à une stratégie reposant sur le schéma BEP x 1 cycle comme traitement adjuvant initial de TCGNS de stade I à risque élevé. Dans le seul essai avec randomisation comparant le CGR adjuvant au schéma BEP x 1 cycle chez 382 patients, le CGR présentait un taux de récurrence significativement plus élevé (8 % contre 0,5 %, $p = 0,003$)⁵⁷. Parmi

les patients traités par CGR, 18,5 % avaient une tumeur de stade II au moment de l'intervention et ont reçu le schéma BEP x 2 cycles. Chez ceux qui ont reçu deux cycles, on n'a observé aucune récurrence. Chez les patients traités par CGR seul, 13 récurrences (9,2 %) ont été observées, dont sept dans le rétropéritoine. Il n'y avait pas de différence significative dans la qualité de vie à six mois entre les deCet essai a été critiqué pour un certain nombre de raisons, notamment les suivantes : le fait que 57 % des patients au stade I ne présentaient pas d'ELV ou de prédominance de carcinome embryonnaire; le recours excessif à la chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire de faible volume lors du CGR (stade pN2A); le nombre de CGR effectués dans des centres de faible volume, ce qui a entraîné un taux de récurrence rétropéritonéale beaucoup plus élevé que prévu; et le taux élevé (10 %) de patients ne recevant pas le traitement qui leur avait été assigné. Cependant, l'essai a mis en évidence que si un CGR est effectué, il doit l'être dans des centres à haut volume.

Les autres séries de cas portant sur le CGR adjuvant sont de nature rétrospective (tableau supplémentaire 6; disponible sur cuaj.ca). Ces séries totalisent plus de 2000 patients et font ressortir le fait que seulement environ un tiers d'entre eux présentent une tumeur rétropéritonéale, qu'environ 10 % font une récurrence après le CGR et que < 1 % meurent de la maladie. Le taux de récurrence chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire pathologique découverte lors du CGR et ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante est d'environ 20 %. L'utilisation du CGR dans ce contexte a diminué au fil du temps aux États-Unis, au Canada et en Europe⁵⁹⁻⁶².

Malgré cette tendance, le CGR comporte des avantages, notamment le fait qu'il fournit la stadification la plus précise et que 80 à 90 % des patients pourront éviter les effets secondaires potentiels à long terme de la chimiothérapie. Le taux de récurrence *infield* dans les centres à haut volume est < 1 %, ce qui permet d'omettre l'imagerie abdominale après la période postopératoire précoce⁶³. Le CGR permet également l'excision chirurgicale de tout tératome chimiorésistant, présent dans le rétropéritoine chez 15 % des patients ayant une atteinte ganglionnaire pathologique⁶³. De même, on a avancé que les patients présentant une transformation maligne d'un tératome dans la pièce d'orchidectomie devraient se voir proposer de manière préférentielle le CGR, car ces éléments, lorsqu'ils sont métastatiques, sont chimiorésistants⁶⁴; cela dit, aucune étude ne s'est penchée directement sur cette question et il s'agit toujours d'une opinion d'expert-e-s⁶⁵.

Les complications à long terme de la CGR peuvent inclure la perte de l'éjaculation antérograde, une hernie ventrale et une obstruction intestinale, bien que ces complications soient rares si le CGR est effectué dans des centres d'excellence⁶⁶. Ainsi, chez les patients qui choisissent un traitement adjuvant, le CGR reste une option acceptable chez les patients bien sélectionnés et informés.

Recommandations consensuelles (figure supplémentaire 3; disponible sur cuaj.ca)

- i. Les patients présentant une hausse des marqueurs tumoraux après une orchidectomie, malgré des résultats normaux à l'imagerie, sont considérés comme étant au stade I et doivent être traités par chimiothérapie selon la classe correspondante de l'IGCCCG (*accord : 100 %*).
- ii. Les patients doivent être informés de toutes les options de traitement (surveillance, chimiothérapie adjuvante, radiothérapie adjuvante), y compris les avantages et les effets secondaires potentiels de chacune, et doivent participer au processus de décision (*accord : 100 %*).
- iii. Chez un patient de tout groupe de risque de stade I désireux et capable d'adhérer à un programme de surveillance, celle-ci devrait être l'option à privilégier (*accord : 100 %*).
- iv. Pour les patients qui préfèrent un traitement immédiat ou à qui la surveillance ne convient pas en première intention, la chimiothérapie adjuvante ou le CGR sont deux options possibles (*accord : 93 %*).
- v. Si on choisit de recourir à une chimiothérapie adjuvante, le schéma BEP x 1 cycle est l'option à privilégier (*accord : 100 %*).
- vi. Si on choisit de recourir au CGR, l'intervention doit être effectuée par des chirurgien-ne-s expérimenté-e-s. Des techniques de curage bilatéral complet avec épargne des nerfs doivent être utilisées (*accord : 100 %*).

4. TCGNS de stade clinique IIA/IIB

Le taux de guérison des TCGNS de stade IIA et IIB avoisine les 98 % et la priorité doit donc être donnée à la réduction au minimum de la morbidité à long terme.

Les cas de stade IIA sans hausse des marqueurs représentent un dilemme. Le gonflement des ganglions rétropéritonéaux peut être bénin, ou être un tératome ou un cancer évolutif des cellules germinales. Ni la TEP ni l'IRM ne permettent de les distinguer de manière fiable. Il existe donc trois options : surveillance, CGR de première intention ou chimiothérapie.

Une surveillance initiale est recommandée dans la plupart des cas; on répétera l'épreuve d'imagerie après 6 à 8 semaines pour déterminer l'évolution de la masse. Une tumeur qui rétrécit n'est probablement pas maligne et doit faire l'objet d'une observation continue. Une lésion stable ou en croissance peut indiquer un tératome ou une tumeur maligne et un CGR primaire servira à la fois à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Le stade pathologique peut être vérifié simultanément, bien que 30 % des cas ne seront pas malins selon les caractéristiques histologiques⁶⁷⁻⁶⁹. Les patients présentant une masse à croissance rapide et/ou une hausse du taux des marqueurs doivent être traités par chimiothérapie de première intention selon l'IGCCCG.

Il existe deux options de traitement de première intention des tumeurs confirmées de stade IIA ou IIB : le CGR ou la chimiothérapie. Si les patients subissent un CGR, on peut leur proposer une chimiothérapie adjuvante si des éléments viables de cellules germinales sont repérés à l'analyse pathologique. Si les patients entreprennent une chimiothérapie en première intention, ils peuvent avoir besoin d'un CGR post-chimiothérapie (CGR-PC) si une tumeur résiduelle > 1 cm est observée à l'imagerie. Le choix du traitement initial est basé sur de multiples facteurs, dont les principaux sont le stade (IIA vs IIB) et la présence ou l'absence de taux élevés de marqueurs tumoraux. Les recommandations de traitement sont présentées dans la figure 1.

Le CGR en monothérapie de première intention a été associé à des taux de récurrence de 10 % avec le stade pathologique IIA et de 35 à 50 % avec le stade pathologique IIB^{63,70,71}. Le CGR de première intention suivi d'une chimiothérapie adjuvante avec le schéma BEP x 2 cycles ramène le risque de récurrence à environ 1 % mais expose les patients à deux modalités thérapeutiques et constitue un surtraitement chez 50 à 70 % des patients^{68,72,73}. Lorsque le CGR est effectué dans des centres expérimentés avec cette intervention, les récurrences ultérieures se produisent presque exclusivement hors du rétropéritoine.

La chimiothérapie de première intention avec le schéma BEP x 3 cycles ou, en cas de contre-indication à la bléomycine, quatre cycles d'étoposide et de cisplatine (EP), amène une réponse complète chez 83 à 91 % des patients au stade clinique IIA et chez 61 à 87 % des patients au stade clinique IIB^{68,74}. On peut éviter le CGR chez la plupart de ces patients à condition qu'une réponse radiologique satisfaisante soit obtenue (c.-à.-d. une masse résiduelle ≤ 1 cm). Les taux de récurrence après une chimiothérapie de première intention

sont faibles, soit 4 à 9 % pour le stade clinique IIA et 11 à 15 % pour le stade clinique IIB, bien que ces taux incluent environ un tiers de patients nécessitant un CGR-PC^{68,74}. Chez les patients présentant des taux élevés de marqueurs et/ou dans les cas de stade IIB, la chimiothérapie est préférable en première intention, étant donné le taux plus élevé de récurrence avec le CGR^{67,75}.

Dans certains cas de taux de marqueurs faibles, stables ou en hausse lente, ou de tumeur de stade IIB de plus petite taille, le CGR seul peut être une option pour les patients souhaitant éviter la chimiothérapie et prêts à accepter un risque de récurrence plus élevé⁶³. Lorsque le CGR est effectué, il doit être bilatéral et complet et réalisé selon une technique d'épargne des nerfs, autant que possible dans des centres ayant de l'expérience avec cette intervention⁶⁷.

Recommandations consensuelles

- i. Chez les patients atteints d'une maladie de stade IIA sans hausse des marqueurs, on recommande une période initiale de surveillance avec une imagerie répétée après 6 à 8 semaines (*accord : 94 %*).
- ii. Chez les patients présentant une tumeur confirmée de stade IIA sans hausse des marqueurs, le CGR est l'approche à privilégier en première intention. La chimiothérapie est également une option acceptable en première intention (*accord : 100 %*).
- iii. Chez les patients présentant une tumeur de stade IIA, mais dont les marqueurs tumoraux sont positifs, la chimiothérapie de première intention selon la recommandation de l'IGCCCCG est l'option à privilégier (*accord : 100 %*).
 - a. Le CGR demeure une option chez certains patients présentant des taux de marqueurs faibles à croissance lente et qui souhaitent éviter la chimiothérapie, bien qu'un risque de récurrence plus élevé soit reconnu (*accord : 94 %*).
- iv. Chez les patients atteints d'une tumeur de stade IIB, quel que soit le statut des marqueurs, la chimiothérapie selon la recommandation de l'IGCCCCG est le traitement recommandé en première intention (*accord : 100 %*).
 - a. Le CGR peut être une option chez des patients répondant à des critères très précis, bien qu'un risque de récurrence plus élevé soit reconnu (*accord : 94 %*).
- v. Si on choisit de recourir au CGR, l'intervention doit être effectuée par des chirurgien-ne-s expérimenté-e-s. Des techniques de curage bilatéral complet avec épargne des nerfs doivent être utilisées (*accord : 100 %*).

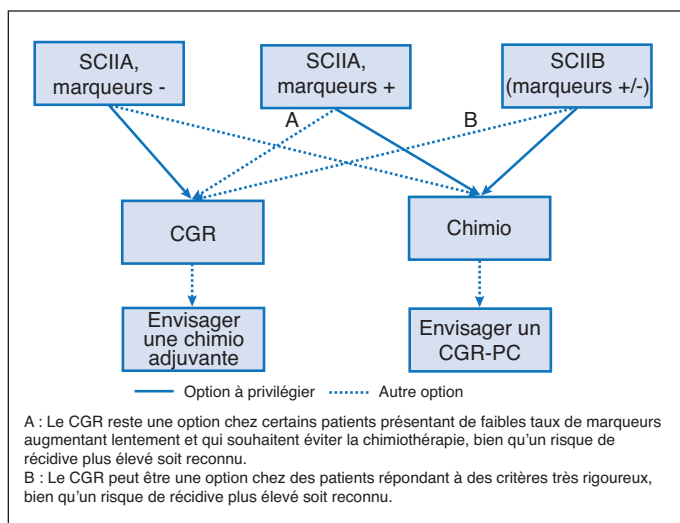


Figure 1. Algorithme de traitement des tumeurs des cellules germinales non séminomateuses de stade clinique IIA/IIB. CGR-PC : curage ganglionnaire rétropéritonéal post-chimiothérapie

5. Traitement d'un cancer de stade avancé ou métastatique

Tous les cas de TCG de stade avancé doivent être considérés comme étant guérissables. Les résultats en matière de survie semblent meilleurs dans les centres spécialisés, ce qui peut être lié à l'expérience, à la sélection des cas, au volume et/ou à l'organisation des soins multidisciplinaires⁷⁶⁻⁷⁸. Par conséquent, il est fortement recommandé d'orienter tous les patients atteints de TCG de stade avancé vers un centre expérimenté pour consultation. Les patients présentant une tumeur de stade avancé doivent être stratifiés dans un groupe pronostique à l'aide des critères de l'IGCCCG (tableau 2)^{19,79,80} en fonction des caractéristiques histologiques, du siège de la tumeur primaire et du niveau de hausse des marqueurs tumoraux post-orchidectomie (AFP, -HCG et LDH). Établir la classe de la tumeur selon l'IGCCCG en fonction d'une hausse de la LDH seule est une méthode controversée, et ces cas doivent être discutés avec des oncologues dans des centres expérimentés. Une récente mise à jour de la classification de l'IGCCCG a confirmé la capacité pronostique de cette classification et a signalé une amélioration de la survie globale (SG) à cinq ans dans tous les groupes pour les séminomes (95 % et 88 % pour les risques favorable et intermédiaire, respectivement) et pour les TCGNS (96 %, 89 % et 67 % pour les risques favorable, intermédiaire et défavorable, respectivement)^{79,80}.

Pour la plupart des patients, la chimiothérapie standard sera le schéma BEP administré pendant cinq jours tous les 21 jours⁸¹⁻⁸³. L'efficacité de l'étoposide à 100 mg/m²/jour et du cisplatine à 20 mg/m²/jour pendant cinq jours et de la bléomycine à 30 UI par semaine est équivalente à celle des mêmes médicaments administrés selon un schéma de trois jours, mais présente moins d'effets toxiques gastro-intestinaux à court terme et d'effets toxiques sur l'oreille à long terme⁸⁴. Il ne faut pas remplacer le cisplatine par du carboplatine en raison de résultats inférieurs⁸⁵⁻⁸⁸. Un résumé des essais avec randomisation sur les tumeurs de stade avancé est présenté dans le tableau supplémentaire 7 (disponible sur cuj.ca).

Chez les patients présentant un cancer ayant un pronostic favorable selon l'IGCCCG, le schéma BEP x 3 cycles est l'option à privilégier^{81,82,89}. En cas de contre-indication à la bléomycine, le schéma EP x 4 cycles peut être administré, mais il a été associé à un taux de mortalité non statistiquement significatif mais plus élevé dans un essai contrôlé avec randomisation⁸³.

Les patients dont le pronostic est intermédiaire ou défavorable doivent être considérés comme des urgences oncologiques et traités sans délai. Tout retard de traitement, même bref, doit être évité, car ces tumeurs peuvent progresser rapidement, en particulier le choriocarcinome. Le schéma BEP x 4 cycles est considéré comme la

norme thérapeutique⁹⁰. Le schéma BEP a été comparé à l'étoposide, au cisplatine et à l'ifosfamide (schéma VIP) dans cette population de patients et a produit des résultats oncologiques similaires, mais le schéma VIP entraîne des effets secondaires génito-urinaires et une myélosuppression plus importants. Le schéma VIP constitue une solution de rechange au schéma BEP en présence de contre-indications à la bléomycine^{91,92}. Le schéma VIP doit être considéré comme l'option à privilégier pour les patients présentant une tumeur pulmonaire étendue, une tumeur primaire médiastinale et/ou des métastases cérébrales. De plus, si les patients à risque intermédiaire ou défavorable présentent des effets toxiques pulmonaires pendant le schéma BEP, le schéma VIP (mais pas le schéma EP) est recommandé pour permettre de compléter quatre cycles de trois médicaments. Rien ne prouve à ce jour que la chimiothérapie à forte dose (CTFD) de première intention avec autogreffe de cellules souches (AGCS) est supérieure au schéma BEP x 4 cycles chez les patients à risque intermédiaire ou défavorable. La chimiothérapie doit être administrée sans réduction de dose à des intervalles de 21 jours, quelle que soit la numération des neutrophiles au jour 1. L'utilisation systématique du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) en prophylaxie primaire n'est pas recommandée chez tous les patients. Cependant, le risque de neutropénie fébrile et de ses complications est plus élevé chez les patients à risque intermédiaire et défavorable. La prophylaxie primaire doit donc être envisagée chez ces patients ou chez ceux courant un risque élevé en fonction de l'âge, des comorbidités et des caractéristiques de la maladie⁹⁶. Les patients qui reçoivent de l'ifosfamide doivent bénéficier d'une prophylaxie primaire. Une prophylaxie secondaire est recommandée pour les patients ayant déjà présenté des complications infectieuses ou neutropéniques⁹⁷.

Soins de soutien et surveillance pendant la chimiothérapie

Il est obligatoire de procéder à la mesure des marqueurs tumoraux avant chaque cycle de chimiothérapie. Une radiographie de routine n'est pas obligatoire pendant la chimiothérapie, mais elle peut être utile chez les patients qui ne présentent pas de taux élevés de marqueurs tumoraux, dans les cas où on a noté un tératome de volume important dans la tumeur primaire, de grosses masses rétropéritonéales ou des symptômes d'apparition nouvelle ou évoquant une progression de la maladie.

Les patients atteints de TCG traités par chimiothérapie présentent un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) qui peut être mortelle⁹⁸. L'anticoagulation prophylactique avec des héparines de bas poids moléculaire ou des inhibiteurs du facteur X réduit le risque de MTEV, avec une faible hausse du risque de saignement. L'utilisation de l'anticoagulation prophylactique doit être individualisée. Les

facteurs de risque connus comprennent une augmentation du volume tumoral, des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux > 3,5 cm, le stade, l'exposition à la chimiothérapie, un score de Khorana ≥ 3 et la présence de dispositifs d'accès vasculaire⁹⁹. Chez les patients à qui cette prophylaxie convient, l'anticoagulation doit commencer dès que possible avant le début de la chimiothérapie.

La pneumopathie induite par la bléomycine est une complication connue mais rare du schéma BEP; cela dit, les données soutenant les meilleures pratiques de surveillance pendant le traitement sont limitées. Le risque de pneumopathie augmente avec l'exposition à la bléomycine et l'âge, de sorte qu'il peut être utile de procéder à des tests de la fonction pulmonaire (TFP) de base avant d'amorcer la chimiothérapie, en particulier chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire préexistante, âgés de plus de 40 ans, atteints d'insuffisance rénale ou devant recevoir un schéma BEP x 4 cycles. Pour les patients dont la réserve pulmonaire est limitée, il faut envisager des solutions de rechange au BEP. La prise des antécédents (y compris l'essoufflement et la toux) et les examens physiques sont importants, car les TFP pendant le traitement ne sont pas utiles pour le dépistage précoce d'une pneumopathie. Les patients qui présentent une pneumopathie d'intérêt clinique doivent cesser tout traitement par la bléomycine et suivre une chimiothérapie de rechange offrant une intensité posologique similaire.

Chez les patients présentant des TCGNS de pronostic défavorable, on a validé le fait qu'une baisse suboptimale des taux d'AFP et/ou de β -HCG après le premier cycle du schéma BEP était un facteur évoquant un pronostic défavorable^{100,101}. Dans ces cas, on peut envisager une intensification du traitement selon les données d'un essai avec randomisation; ce schéma est toutefois complexe et associé à des effets toxiques neurologiques accrus, et aucun bienfait sur la SG n'a été montré¹⁰¹.

En cas de hausse claire des taux des marqueurs tumoraux AFP et/ou β -HCG, une radiographie est nécessaire, y compris une imagerie du cerveau. Les cas de résistance à un traitement de première intention par cisplatine sont rares, mais en présence d'une progression radiologique, le passage à une chimiothérapie de rattrapage peut être nécessaire et le patient doit être orienté vers un centre expérimenté. Ces patients présentent un pronostic plus défavorable et seront pris en charge conformément à la section *Traitement des tumeurs récidivantes et réfractaires*. S'il y a diminution attendue des taux de marqueurs tumoraux mais croissance des métastases selon les radiographies, il faut envisager la possibilité d'un « syndrome du tératome croissant »^{102,103}. Dans la plupart des cas, il faut administrer la chimiothérapie au complet, et procéder rapidement à la résection des masses en croissance et masses résiduelles après la chimiothérapie. Très rarement, une progression radiologique rapide malgré la diminution des taux de marqueurs tumoraux peut néces-

siter l'interruption de la chimiothérapie pour qu'on puisse procéder à une résection chirurgicale.

Après la chimiothérapie, une restadification radiologique doit être effectuée chez tous les patients 4 à 8 semaines après le 21^e jour du dernier cycle de chimiothérapie. Les marqueurs tumoraux qui plafonnent à un niveau bas peuvent être suivis de près. Il n'est pas rare qu'un retard dans la normalisation des taux de β -HCG soit noté chez les patients présentant un taux nettement élevé de β -HCG avant le traitement¹⁰⁴. À moins d'une hausse des taux des marqueurs tumoraux, toutes les masses résiduelles doivent être traitées conformément aux sections ci-dessous.

Masses résiduelles post-chimiothérapie : TCGNS

Les patients ayant complété une chimiothérapie et dont les taux de marqueurs tumoraux sont normaux peuvent présenter des masses résiduelles (≥ 1 cm) lors d'une nouvelle radiographie. L'analyse histologique des masses résiduelles après une chimiothérapie de première intention révélera une nécrose dans 40 à 50 % des cas, un tératome dans 35 à 40 % des cas, et une tumeur viable dans 10 à 15 % des cas^{105,106}. L'incidence des tumeurs viables est en baisse dans les séries plus récentes et pourrait être aussi basse que 6 %¹⁰⁷.

Certaines séries de cas ont cerné des facteurs associés à l'absence de tumeur viable dans la masse résiduelle, notamment l'absence de tératome dans la tumeur primaire, des taux normaux de marqueurs avant la chimiothérapie, une masse de petite taille avant la chimiothérapie, une régression significative de la masse pendant la chimiothérapie et une taille de la masse résiduelle ≤ 10 mm^{106,108,109}. Plusieurs modèles multivariés ont été publiés pour tenter de repérer les patients chez qui un CGR-PC peut être évité en toute innocuité. Cependant, à ce jour, aucun de ces facteurs n'est assez discriminant pour être utilisé sur le plan clinique et il n'existe pas de définition universelle de ce qui constitue une « régression significative » pendant la chimiothérapie^{108,110-113}.

De même, l'utilisation de la TEP en présence de TCGNS après chimiothérapie a une utilité limitée en raison de son incapacité à détecter les tératomes¹¹⁴. La prise de décision concernant la prise en charge post-chimiothérapie doit être faite dans un cadre multidisciplinaire avec des clichés d'imagerie revus par des radiologues expérimentés. Chez les patients présentant des taux normaux de marqueurs tumoraux et des masses rétropéritonéales résiduelles de taille ≥ 1 cm, il faut procéder à un CGR-PC. Il faut noter que le CGR est toujours indiqué dans certains cas de hausses faibles mais stables des taux de marqueurs post-chimiothérapie, car certaines masses kystiques peuvent héberger des quantités résiduelles d'AFP/HCG qui passent lentement dans la circulation¹¹⁵. Le CGR-PC peut aboutir dans ces cas à une guérison sans qu'il soit nécessaire de recourir à une chimiothérapie de seconde intention.

En cas de masses < 1 cm, la surveillance est l'option à privilégier, plusieurs grandes séries de cas ayant montré des taux de récurrence de 6 à 9 %¹¹⁶⁻¹¹⁸. La plus grande série à ce jour porte sur 191 patients suivis pendant une durée médiane de 81 mois où le taux de récurrence était de 8,4 %. Plus de la moitié des récurrences se situaient dans le rétropéritoine, et la guérison a été obtenue grâce à un CGR-PC différé. Quatre patients (2,1 %) sont décédés du cancer du testicule¹¹⁶.

Le CGR bilatéral épargnant les nerfs est l'intervention recommandée en post-chimiothérapie¹¹⁹. Une approche épargnant les nerfs est faisable, et bien que les taux de récupération de l'éjaculation soient plus faibles en raison de la réaction desmoplastique autour des fibres sympathiques post-ganglionnaires, un curage bilatéral n'équivaut pas automatiquement à une perte de l'éjaculation^{120,121}. Des séries plus récentes ont montré que chez certains patients présentant une tumeur de petite taille (< 5 cm) limitée au principal siège de métastatisation avant et après la chimiothérapie, une résection unilatérale selon un protocole modifié est sûre, sans récurrence *infield*^{122,123}. L'avantage d'un protocole modifié est qu'il permet de minimiser les complications¹²². Cependant, il a pour inconvénient d'être associé à un risque de laisser une tumeur résiduelle et de nécessiter le recours périodique à une imagerie abdominale. C'est pourquoi le CGR bilatéral avec épargne des nerfs, lorsque cette intervention est faisable, est l'approche à privilégier après une chimiothérapie.

Si on décide d'effectuer un CGR-PC, la plupart des centres préconisent de procéder dans les 12 semaines suivant la fin de la chimiothérapie. Cependant, en présence d'un cancer à risque favorable selon l'IGCCCG, de taux de marqueurs négatifs et de masses en régression, ou chez les patients présentant des complications de la chimiothérapie, il est moins urgent de procéder au CGR-PC et un délai peut être approprié. Les taux de marqueurs tumoraux doivent être mesurés après la chimiothérapie jusqu'à et y compris la semaine du CGR-PC pour s'assurer qu'ils sont normaux. La résection complète des masses résiduelles a un impact sur le pronostic et tous les efforts doivent être déployés pour assurer une résection chirurgicale complète¹²⁴⁻¹²⁶. La chirurgie doit être réalisée par des uro-oncologues expérimentés. De plus en plus de données montrent un lien entre le nombre de ganglions réséqués, le volume d'interventions chirurgicales de l'hôpital et l'amélioration des résultats¹²⁷.

Il faut aussi envisager une résection des masses résiduelles hors du rétropéritoine. Dans la plupart des cas, le rétropéritoine doit être opéré en premier. Cependant, on a décrit des résections concomitantes de masses rétrocrurales, médiastinales, hépatiques, thoraciques et supraclaviculaires accompagnées d'une morbidité acceptable¹²⁸. La concordance sur le plan anatomopathologique entre les masses du rétropéritoine et des autres sièges métastatiques varie de 50 à 89 %¹²⁹⁻¹³³. Ainsi, bien que la découverte d'une nécrose

complète dans les masses rétropéritonéales réséquées soit rassurante, en raison de cette concordance imparfaite, les critères pour la résection de toute masse extrarétropéritonéale doivent demeurer peu rigoureux¹³⁴. La concordance entre les masses pulmonaires résiduelles bilatérales semble cependant suffisamment élevée (85 à 95 %) pour justifier une surveillance attentive des masses pulmonaires controlatérales si une nécrose est trouvée dans les masses réséquées d'un poumon^{134,135}.

Masses résiduelles post-chimiothérapie : séminome

Les masses résiduelles post-chimiothérapie dans les cas de séminome de stade avancé sont courantes et la plupart ne nécessitent pas de traitement supplémentaire. Chez les patients présentant des masses résiduelles < 3 cm, l'utilisation de la TEP au fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) n'est pas recommandée, et les patients peuvent être examinés en toute innocuité. Chez les patients présentant des masses résiduelles ≥ 3 cm, on peut envisager la TEP-FDG mais sa pertinence clinique est discutable^{136,137}. Des données récentes montrent que la TEP-FDG a une valeur prédictive positive de 23 % dans ce contexte, ce qui est beaucoup plus faible qu'initialement rapporté¹³⁸. Ainsi, seul un résultat négatif à la TEP-FDG permet de prédire la nécrose, et la surveillance est la norme de soins dans ces cas. L'algorithme de surveillance dans ce cas peut être identique à celui utilisé avec les patients qui ont obtenu une réponse complète. Tout résultat positif à la TEP-FDG doit être interprété avec prudence et ne doit pas conduire systématiquement à un traitement immédiat. Ceci est particulièrement vrai dans les cas de résultats légèrement positifs à la TEP, car il est courant que ces masses continuent à régresser et à diminuer en avidité en FDG au fil des mois, et donc, une observation étroite continue est l'option à privilégier. Il n'existe pas de calendrier d'observation clairement défini. Si elle est prescrite, la TEP doit être réalisée au moins huit semaines après le 21^e jour du dernier cycle de chimiothérapie. Dans les cas où la TEP-FDG reste fortement positive au fil du temps ou lorsqu'on soupçonne fortement une tumeur viable, une résection chirurgicale complète ou une biopsie est le traitement de choix et ne doit être réalisée que dans un centre expérimenté¹³⁹⁻¹⁴¹.

La radiothérapie peut être administrée dans certains cas, mais il reste ardu de décider des cas qui peuvent en bénéficier, car les critères n'ont pas été suffisamment étudiés^{142,143}. La chirurgie a pour avantages entre autres de permettre d'évaluer la réponse à la chimiothérapie, d'obtenir une analyse histologique et d'amener potentiellement la guérison, mais elle a pour inconvénient un taux de morbidité élevé, en raison de l'intense réaction desmoplastique du séminome lorsqu'il est traité par chimiothérapie. La résection complète est donc difficile et associée à des taux de complication beaucoup plus élevés¹⁴¹. L'étendue de la résection chirur-

gicale dans le cas d'un séminome est généralement une résection de la masse résiduelle ou des biopsies multiples, et n'inclut généralement pas un protocole de CGR complet ou modifié¹⁴⁰.

Chimiothérapie de consolidation après une chirurgie post-chimiothérapie

Si l'analyse anatomopathologique des masses résiduelles complètement réséquées révèle une nécrose ou un tératome mature, aucun autre traitement n'est nécessaire. Si une tumeur viable est détectée, le rôle d'une chimiothérapie supplémentaire n'est pas clair, car il n'existe pas de données prospectives. Une discussion avec le ou la chirurgien-ne traitant-e doit avoir lieu pour comprendre l'étendue de la résection et les préoccupations concernant toute tumeur résiduelle non réséquée. Certaines données rétrospectives ont montré que la chimiothérapie de consolidation améliorerait la SSM mais pas la SG^{105,144,145}. Trois facteurs prédictifs indépendants d'une amélioration de la SSP et de la SG sont une résection chirurgicale complète, moins de 10 % de cellules malignes viables et un pronostic favorable selon l'IGCCCG.

Si on administre une chimiothérapie post-chirurgicale, aucun schéma chimiothérapeutique ni aucun nombre de cycles précis ne peuvent être recommandés sur la base des données probantes. Cependant, la plupart des oncologues choisiraient deux cycles d'un schéma différent, car les cellules viables peuvent indiquer une chimiorésistance au moins partielle. Si les cellules viables représentent une transformation, p. ex. vers un sarcome ou un adénocarcinome, il faut choisir une chimiothérapie spécifique à ce sous-type histologique.

Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont rares, ne se produisant que chez 2 à 3 % des patients présentant une TCG métastatique à la consultation initiale. Plus de 95 % sont des TCGNS sur le plan histologique¹⁴⁶. Les patients présentant des métastases cérébrales synchrones lors du diagnostic initial ont une meilleure survie que ceux qui présentent des métastases métachrones (SG à trois ans de 48 % contre 27 %)¹⁴⁶. Le schéma VIP est l'option à privilégier, car l'ifosfamide traverse la barrière hématoencéphalique, contrairement à la bléomycine. Le pronostic est dicté par les facteurs de l'IGCCCG et peut être influencé par le nombre de métastases cérébrales¹⁴⁶. Le traitement local des masses résiduelles post-chimiothérapie dans le cerveau par radiothérapie ou chirurgie peut être envisagé, mais l'utilisation systématique d'une thérapie multimodale offre des bienfaits incertains, en particulier chez les patients qui présentent des métastases cérébrales lors du diagnostic initial¹⁴⁶.

Recommandations consensuelles

- i. Il faut viser la guérison chez les patients atteints de TCG de stade avancé, et envisager fortement l'orientation vers un centre expérimenté (ou la consultation d'un tel centre) (*accord : 100 %*).
- ii. Pour les patients présentant un pronostic favorable selon l'IGCCCG, trois cycles du schéma BEP sont l'option à privilégier (*accord : 100 %*).
- iii. Pour les patients présentant une tumeur à risque intermédiaire ou défavorable selon l'IGCCCG, quatre cycles de BEP ou de VIP constituent des options (*accord : 100 %*).
- iv. Les marqueurs tumoraux doivent être régulièrement mesurés pendant et après la chimiothérapie (*accord : 100 %*).
- v. Après la chimiothérapie, procéder à une restadification biochimique et radiologique chez tous les patients pour évaluer la réponse et détecter les masses résiduelles (*accord : 100 %*).
- vi. Avant le début de la chimiothérapie, envisager une anticoagulation prophylactique chez les patients présentant un risque accru de TEV et un faible risque d'hémorragie (*accord : 88 %*).
- vii. Pendant la chimiothérapie, une prophylaxie primaire par G-CSF est nécessaire chez les patients recevant de l'ifosfamide. Elle peut être envisagée pour les patients à risque intermédiaire/défavorable ou à risque élevé en fonction de l'âge, des comorbidités et des caractéristiques de la maladie, ou en prophylaxie secondaire (*accord : 100 %*).
- viii. En cas de TCGNS, réséquer les masses résiduelles ≥ 1 cm post-chimiothérapie si les taux de marqueurs tumoraux sont normaux (*accord : 100 %*).
- ix. En cas de TCGNS, les masses résiduelles < 1 cm post-chimiothérapie et les taux de marqueurs tumoraux normaux peuvent être évalués en toute innocuité (*accord : 100 %*).
- x. Si on a recours à une intervention chirurgicale pour traiter une tumeur résiduelle rétropéritonéale de type TCGNS, dans la plupart des cas, un protocole de CGR bilatéral complet doit être réalisé par des chirurgien-ne-s expérimenté-e-s. Des séries rétrospectives plus récentes ont bien montré de faibles taux de récurrence lors d'une intervention unilatérale modifiée chez certains patients à risque favorable présentant une tumeur primaire ipsilatérale < 5 cm au principal siège de métastatisation (*accord : 92 %*).
- xi. Lorsqu'on décide de procéder à une résection des tumeurs résiduelles, il faut aussi envisager une résection de toute masse résiduelle hors du rétropéritoine en fonction de critères peu rigoureux, quelle que soit la localisation anatomique, en raison de la concordance

- pathologique imparfaite entre les foyers tumoraux (*concordance* : 93 %).
- xii. Il est fréquent d'observer des masses résiduelles post-chimiothérapie dans les cas de séminomes.
- Si elles sont de taille ≤ 3 cm, la TEP n'est pas recommandée et le patient doit être examiné (*accord* : 100 %).
 - Si elles sont de taille > 3 cm, une TEP peut être envisagée :
 - Si le résultat de la TEP est négatif, on peut examiner les patients (*accord* : 100 %).
 - Si le résultat de la TEP est positif, une observation étroite continue est l'option à privilégier (*accord* : 100 %).
 - Si le résultat de la TEP reste nettement positif au fil du temps, une résection chirurgicale ou une biopsie de la masse résiduelle est à privilégier (*accord* : 100 %).
 - Si la masse résiduelle post-chimiothérapie est en croissance selon les examens radiographiques, procéder à une résection chirurgicale de la masse si celle-ci est techniquement réalisable (*accord* : 94 %).
- xiii. Le rôle d'une chimiothérapie supplémentaire chez les patients porteurs de cellules malignes viables selon le spécimen prélevé par résection de masse résiduelle post-chimiothérapie est controversé. Ces cas nécessitent une approche individualisée dans un centre expérimenté (*accord* : 93 %).
- xiv. La prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales est souvent multimodale et doit être individualisée et réalisée dans un centre expérimenté. Le schéma VIP est l'option à privilégier pour la chimiothérapie de première intention (*accord* : 100 %).

6. Traitement des tumeurs récidivantes et réfractaires

Les tumeurs peuvent récidiver pendant la surveillance ou après une radiothérapie, un CGR ou une chimiothérapie. Le traitement optimal des TCG récidivantes dépend de la modalité de traitement initiale, de la réponse au traitement antérieur, de l'étendue et du moment de la récidive, et des caractéristiques histologiques de la tumeur.

Il est important de s'assurer que les taux élevés de marqueurs tumoraux et/ou les anomalies radiologiques notés au cours du suivi constituent sans équivoque une récidive des TCG avant d'entreprendre un traitement. Par exemple, de légères hausses transitoires des taux de marqueurs tumoraux peuvent se produire pendant le suivi (p. ex. en lien avec l'hypogonadisme); de même, une baisse lente des taux de β -HCG après la chimiothérapie de première intention peut

ne pas indiquer une persistance de la maladie. De même, tout nouveau changement observé à la radiographie ne représente pas forcément une récidive de la maladie (p. ex. sarcoïdose). Ainsi, un bilan clinique complet — incluant le contexte clinique, les taux de marqueurs tumoraux, l'imagerie radiologique et souvent la biopsie — est nécessaire pour confirmer un diagnostic de récidive.

Récidive après surveillance active ou traitement locorégional seulement

Pour les patients sous surveillance active qui présentent une récidive confinée au rétropéritoine, les options comprennent un traitement locorégional ou une chimiothérapie standard à base de cisplatine. Le traitement locorégional comprend la radiothérapie pour les séminomes récidivants et le CGR pour les TCGNS récidivantes, conformément aux sections *Séminomes de stade clinique II* et *TCGNS de stade clinique IIA/IIB*.

Pour les patients sous surveillance active qui présentent des foyers de récidive hors du rétropéritoine, une chimiothérapie standard de première intention, conformément à la section *Traitement d'un cancer de stade avancé ou métastatique*, est recommandée.

Pour les patients présentant une récidive ayant précédemment reçu un traitement locorégional (radiothérapie pour les séminomes de stade I ou II et CGR de première intention pour les TCGNS de stade I et II), le traitement recommandé doit être la chimiothérapie, conformément à la section *Traitement d'un cancer de stade avancé ou métastatique*.

Récidive après une chimiothérapie adjuvante

Au Canada, la surveillance active étant l'approche recommandée, il est très rare qu'on ait recours à une chimiothérapie adjuvante post-orchidectomie pour traiter des TCG de stade I.

Pour les patients atteints d'un séminome de stade I dont la maladie récidive dans le rétropéritoine uniquement après un traitement adjuvant par carboplatine, les options comprennent la radiothérapie ou la chimiothérapie¹⁴⁷. Si les récidives surviennent hors du rétropéritoine, une chimiothérapie à visée curative selon le groupe pronostique de l'IGCCCG est recommandée.

Dans les cas de TCGNS de stade I qui récidivent après une chimiothérapie adjuvante, le traitement peut comprendre un CGR, une chimiothérapie standard (schéma BEP/VIP) ou une chimiothérapie de rattrapage. Le choix du traitement dépendra de plusieurs facteurs, notamment du fait que les patients aient reçu un ou deux cycles de chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, du moment et de la localisation de la récidive, de la hausse du taux des marqueurs tumoraux et du temps de doublement. Le CGR seul est une option si la récidive est limitée au rétropéritoine et en l'absence de hausse des taux des marqueurs^{54,55,148}.

Récidive après une chimiothérapie à base de cisplatine pour traiter un cancer de stade avancé

Les patients dont la tumeur de stade avancé récidive après une chimiothérapie à base de cisplatine représentent un groupe hétérogène dont l'issue de la maladie varie en fonction de facteurs pronostiques similaires mais non identiques à ceux cernés pour le traitement des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. L'International Prognostic Factors Study Group (IPFSG) a cerné sept variables associées à une issue favorable lors de la récidive : caractéristiques histologiques évoquant un séminome, tumeur gonadique primaire, réponse au traitement de première intention, période sans progression > 6 mois depuis le traitement de première intention, AFP < 1000 ug/L, HCG < 1000 UI/L, et absence de métastases osseuses/hépatiques/cérébrales lors de la récidive. Sur la base de ces variables, les patients sont classés en groupes pronostiques à risque très faible, faible, intermédiaire, élevé et très élevé, comme le montre le tableau 5¹⁴⁹. Les taux de SSP à deux ans et de SG à trois ans sont de 75 % et 77 %, respectivement, pour les patients de la catégorie à très faible risque, et passent à 5 % et 6 %, respectivement, pour la cohorte à très risque élevé. Ces facteurs de risque ont depuis été validés dans un certain nombre d'autres cohortes¹⁵⁰⁻¹⁵².

Les options de traitement de rattrapage comprennent la chimiothérapie à doses conventionnelles (CTDC) ou la CTFD avec AGCS. Bien que la stratification des patients sur la base de la catégorie de risque de l'IPFSG puisse aider à déterminer le traitement à privilégier, il faut noter qu'il n'existe pas de données concluantes provenant d'études avec randomisation pour déterminer le type de traitement de rattrapage offrant les meilleurs résultats quant à la survie pour un groupe pronostique donné. Le seul essai avec randomisation mené n'a rapporté aucun avantage avec la CTFD par rapport à la CTDC, mais cet essai a été critiqué parce qu'il n'était pas assez puissant, qu'il n'utilisait pas les sché-

mas de chimiothérapie ou de greffe contemporains et que seulement 73 % des patients du groupe CTFD avaient reçu cette chimiothérapie à forte dose¹⁵³. Des données d'études sans randomisation font état de résultats plus favorables avec la CTFD. Une vaste étude rétrospective a révélé que le traitement de rattrapage initial par CTFD peut être supérieur à la CTDC dans tous les groupes pronostiques de l'IPFSG, sauf chez les patients présentant une tumeur à faible risque, pour qui les résultats étaient similaires avec l'une et l'autre option¹⁵⁰. Cependant, il faut reconnaître plusieurs biais inhérents aux rapports rétrospectifs. L'essai TIGER en cours randomise les patients pour un traitement de rattrapage avec une CTDC par paclitaxel, ifosfamide et cisplatine (schéma TIP) pendant quatre cycles par rapport au paclitaxel et à l'ifosfamide pendant deux cycles, suivis de trois cycles de carboplatine et d'étoposide à forte dose (schéma TI-CE), ce qui devrait permettre de déterminer formellement quelle stratégie est supérieure (NCT02375204).

Compte tenu du manque de données solides et prospectives dans le cas des patients des groupes de risque très faible ou faible de l'IPFSG, la CTDC ou la CTFD sont des options raisonnables. Pour les patients de toutes les autres catégories de risque de l'IPFSG, la CTFD est l'option de traitement à privilégier¹⁵⁰. Dans certaines circonstances, la CTDC peut être une option raisonnable chez les patients à risque intermédiaire. Il convient de noter que la CTFD en traitement de rattrapage de première intention semble plus efficace qu'en traitement de deuxième intention ou d'intention ultérieure (SSP à deux ans : 63 % contre 49 %)¹⁵⁴. Par conséquent, pour accroître la probabilité de guérison, il est impératif de prescrire un traitement de rattrapage initial efficace.

La plupart des patients dont les TCG médiastinales primaires récidivent présentent des TCGNS et seraient classés dans la catégorie de risque très élevé selon l'IPFSG; par conséquent, la CTFD serait l'option à privilégier. Dans une série, trois des 12 patients (25 %) traités par CTFD ont obtenu une

Tableau 5. Score pronostique chez les patients qui présentent une récidive après une chimiothérapie de première intention à base de cisplatine

Paramètre	Score			
	0	1	2	3
Tumeur primaire	Testiculaire	Extragenadique		Médiastinale non séminomateuse
Réponse antérieure	RC ou RP marqueurs -	RP marqueurs + ou MS	MP	
Intervalle sans progression, mois	> 3	≤ 3		
Taux d'AFP au moment de la récidive	Normal	≤ 1000 ug/L	> 1 000 ug/L	
Taux de β-HCG au moment de la récidive	≤ 1 000 UI/L	> 1 000 UI/L		
Métastases au foie, au cerveau, aux os	Non	Oui		
Somme des scores (valeurs de 0 à 10)				
Regrouper la somme des scores en catégorie : (0) = 0; (1 ou 2) = 1; (3 ou 4) = 2; (5 ou plus) = 3				
Ajouter des points pour les caractéristiques histologiques : séminome pur = -1; non-séminome ou tumeurs mixtes = 0				
Score pronostique final (-1 = risque très faible; 0 = risque faible; 1 = risque intermédiaire; 2 = risque élevé; 3 = risque très élevé)				

MP : maladie progressive; MS : maladie stable; RC : rémission complète; RP : rémission partielle.¹⁴⁹

rémission complète¹⁵⁵ et dans une autre série, trois patients sur 22 (14 %) étaient exempts de maladie¹⁵⁶. Dans les examens rétrospectifs, la survie à long terme se situe entre 11 et 22 %

CTDC

Les schémas thérapeutiques de CTDC de rattrapage doivent consister en une trithérapie, généralement le cisplatine plus l'ifosfamide comme pierre angulaire, plus l'étoposide ou le paclitaxel¹⁵⁹⁻¹⁶⁴.

Il n'existe pas d'études comparatives définitives avec randomisation des schémas de CTDC de rattrapage. La maîtrise de la maladie à long terme est obtenue chez 15 à 60 % des patients, mais on note une hétérogénéité pronostique significative dans ces études. La chimiothérapie avec le schéma TIP présente certains des taux de maîtrise de la maladie les plus élevés publiés, mais ces essais ont également inclus des patients affichant un meilleur pronostic (par exemple, tumeur gonadique primaire répondant au cisplatine). Il est donc moins certain que le schéma TIP soit aussi actif chez les patients présentant des caractéristiques associées à un pire pronostic lors de la récurrence; cependant, la plupart de ces patients devraient se voir proposer une CTFD. Si on choisit la CTDC, le schéma TIP x 4 cycles est l'option à privilégier dans la plupart des cas.

CTFD et AGCS

Le traitement par CTFD avec AGCS est complexe et suit différents protocoles et processus^{150,154,165-168}. Il doit être réalisé dans des centres expérimentés où le volume et l'expertise sont suffisants pour offrir les meilleurs soins de soutien et soins pré/post-greffe. La CTFD nécessite une coordination étroite et précoce entre les équipes d'hématologie/greffe et d'oncologie médicale afin d'optimiser les résultats liés à la survie.

Si on choisit la CTFD, on recommande deux cycles consécutifs de carboplatine et d'étoposide à forte dose suivis d'une AGCS¹⁵⁴. Dans certains centres, un ou deux cycles de chimiothérapie de rattrapage par CTDC (p. ex. le schéma TIP) peuvent être nécessaires pour favoriser l'organisation de la greffe. Dans ce contexte, le fait d'être réfractaire à la CTDC ne signifie pas que l'on sera réfractaire à la CTFD et, par conséquent, la confirmation de la chimiosensibilité au cisplatine n'est pas une condition préalable à la CTFD prévue¹⁵⁴. Certains centres peuvent avoir la capacité de recueillir les cellules souches des patients à risque défavorable pendant la chimiothérapie de première intention afin d'optimiser le moment de la CTFD de rattrapage si nécessaire.

Récidives ultérieures après une chimiothérapie de rattrapage

Dans les cas de récurrence après une CTDC de rattrapage, la CTFD s'est révélée curative chez certains patients ayant une

deuxième récurrence ou des récurrences ultérieures et doit être proposée avant de déclarer le cas inguérissable^{166,167,169}. Pour les patients qui récidivent après une CTFD avec AGCS ou qui ne sont pas admissibles à ce traitement, une chimiothérapie avec des agents tels que le paclitaxel, la gemcitabine ou l'oxaliplatine ou des traitements d'association peut être une option. Chez la plupart des patients, le traitement est palliatif, mais lorsqu'il est associé à une résection chirurgicale ultérieure, une survie à long terme de 10 à 15 % a été signalée¹⁷⁰⁻¹⁷². Bien que ce soit peu fréquent, dans des cas occasionnels, on peut aussi obtenir la maîtrise de la maladie à long terme ou une guérison avec un traitement local énergétique.

Cas de récurrence avec métastases cérébrales

Les patients peuvent présenter une récurrence affectant uniquement le cerveau ou affectant plusieurs foyers, dont le cerveau. Le pronostic est globalement mauvais et semble être influencé par la présence de métastases hépatiques ou osseuses et les taux de marqueurs tumoraux. Le recours à une thérapie multimodale et une CTFD est associé à une meilleure survie, de sorte que l'utilisation de la chimiothérapie doit toujours être envisagée si le traitement prodigué est à visée curative¹⁴⁶. Le traitement local peut inclure une intervention chirurgicale ou la radiothérapie, mais il ne faut pas retarder la chimiothérapie. En ce qui concerne la radiothérapie, les données à l'appui de la radiochirurgie stéréotaxique pour traiter des TCG sont limitées, mais si possible, il faut privilégier cette option à la radiothérapie du cerveau entier pour éviter les effets cognitifs à long terme¹⁷³.

Chirurgie de rattrapage

Chez les patients dont les taux de marqueurs sont normalisés par une chimiothérapie de rattrapage (CTDC ou CTFD), mais qui présentent une tumeur résiduelle visible à la radiographie, il faut envisager une résection chirurgicale post-chimiothérapie de toutes les masses résiduelles^{105,124}. Chez les patients porteurs d'une tumeur viable après une chimiothérapie de rattrapage et une intervention chirurgicale, le rôle d'une chimiothérapie supplémentaire n'est pas clair¹⁷⁴. Pour certains patients présentant des foyers solitaires de récurrence, la résection chirurgicale en monothérapie peut représenter le traitement optimal.

Si on estime que la tumeur observée à la radiographie peut être réséquée au complet, une chirurgie de rattrapage ou « de désespoir » peut convenir aux patients chez qui on ne parvient pas à normaliser les taux de marqueurs ou qui présentent une maladie progressive après un traitement général de rattrapage. Cette opération nécessite souvent une équipe chirurgicale multidisciplinaire et doit être réalisée dans des centres expérimentés.

Récidives tardives

La récurrence tardive est définie comme une récurrence de la maladie plus de deux ans après une réponse complète au traitement initial. Le risque de récurrence tardive est d'environ 1,4 % pour les patients atteints de séminomes et de 3,2 % pour les patients atteints de TCGNS¹⁷⁵. Il faut écarter la possibilité d'une nouvelle TCG primaire avec métastases en effectuant un examen physique et une échographie du testicule controlatéral. D'autres possibilités incluent la transformation somatique d'un tératome ou une nouvelle TCG maligne, d'où la nécessité d'obtenir une confirmation tissulaire, en particulier si les taux de marqueurs tumoraux sont normaux¹⁷⁶.

La prise en charge des patients présentant une récurrence tardive est complexe et souvent multimodale^{175,177-179}. Cependant, les récurrences tardives peuvent être plus résistantes à la chimiothérapie, et la résection chirurgicale fait donc partie intégrante du traitement^{176,178,180}. Une chimiothérapie peut encore être nécessaire avant ou après l'opération, selon le foyer de la récurrence, l'élévation des taux des marqueurs tumoraux, le traitement antérieur et la possibilité d'une résection complète. Ces patients nécessitent un suivi à vie¹⁸⁰.

Recommandations consensuelles

- i. Il faut viser la guérison chez les patients atteints de TCG de stade avancé, et envisager fortement l'orientation vers un centre expérimenté (ou la consultation d'un tel centre) (*accord : 100 %*).
- ii. Il est important de s'assurer que les taux élevés de marqueurs tumoraux et/ou les anomalies radiologiques notés au cours du suivi constituent sans équivoque une récurrence des TCG avant d'entreprendre un traitement (*accord : 100 %*).
- iii. La radiothérapie peut convenir aux patients atteints de séminome de stade I dont la maladie récidive uniquement dans le rétropéritoine alors qu'ils sont sous surveillance s'ils répondent aux critères de la radiothérapie avancés dans les recommandations relatives aux séminomes de stade II; sinon, une chimiothérapie conformément au groupe pronostique de l'IGCCCG est recommandée (*accord : 100 %*).
- iv. Pour les patients atteints d'un séminome de stade I dont la maladie récidive dans le rétropéritoine uniquement après un traitement adjuvant au carboplatine, les options de traitement comprennent la radiothérapie s'ils répondent aux critères de radiothérapie conformément aux recommandations relatives aux séminomes de stade II; sinon une chimiothérapie conformément au groupe pronostique de l'IGCCCG est recommandée (*accord : 94 %*).
- v. Un CGR peut convenir aux patients atteints de TCGNS de stade I dont la maladie récidive uniquement dans le rétropéritoine alors qu'ils sont sous surveillance s'ils répondent aux critères du CGR avancés dans les recommandations relatives aux TCGNS de stade II; sinon une chimiothérapie conforme au groupe pronostique de l'IGCCCG est recommandée (*accord : 100 %*).
- vi. Dans la rare situation où les patients atteints de TCGNS de stade I sont traités par chimiothérapie adjuvante, en cas de récurrence, le traitement peut inclure un CGR (pour les récurrences rétropéritonéales uniquement), une chimiothérapie standard de première intention ou une chimiothérapie de rattrapage (*accord : 100 %*).
- vii. Tous les patients de stade I qui ont présenté une récurrence hors du rétropéritoine doivent être traités par une chimiothérapie à visée curative choisie en fonction de leur groupe pronostique de l'IGCCCG (à l'exception des patients atteints de TCGNS de stade I qui ont reçu un traitement adjuvant par le schéma BEP; voir l'énoncé ci-dessus) (*accord : 100 %*).
- viii. Les patients atteints de séminome de stade I ou II traités par radiothérapie, ou les patients atteints de TCGNS de stade I ou II traités par CGR, qui présentent une récurrence ultérieure doivent être traités par chimiothérapie selon le groupe pronostique de l'IGCCCG (*accord : 100 %*).
- ix. Les patients dont la maladie récidive après une chimiothérapie initiale à base de cisplatine et qui nécessitent une chimiothérapie de rattrapage doivent être stratifiés selon les critères de l'IPFSG (*accord : 100 %*).
 - a. Pour les patients du groupe à risque très faible ou faible selon l'IPFSG, la CTDC ou la CTFD avec AGCS sont des options raisonnables (*accord : 91 %*).
 - b. Pour les patients du groupe de risque intermédiaire selon l'IPFSG, la CTFD avec AGCS est l'option de traitement à privilégier. Dans certaines circonstances, la CTDC peut être une option raisonnable (*accord : 100 %*).
 - c. Pour les patients des groupes à risque élevé et très élevé selon l'IPFSG, la CTFD avec AGCS est l'option de traitement à privilégier (*accord : 100 %*).
- x. Si on choisit la CTDC, le schéma TIP x 4 cycles est l'option à privilégier (*accord : 90 %*).
- xi. Si on choisit la CTFD avec AGCS, deux cycles consécutifs de carboplatine et d'étoposide à forte dose suivies d'une AGCS simultanée sont l'option à privilégier (*accord : 100 %*).
- xii. Pour les patients présentant une récurrence après une CTDC de rattrapage, une CTDC avec AGCS devrait être proposée (*accord : 100 %*).
- xiii. La CTFD avec AGCS doit être réalisée dans des centres expérimentés avec une coordination étroite entre les équipes d'hématologie/greffe et d'oncologie médicale (*accord : 100 %*).

- xiv. Le traitement optimal d'une récidive d'une TCG médiastinale primaire est inconnu, mais ces patients ne devraient pas se voir refuser un traitement par CTFD et AGCS (accord : 100 %).
- xv. Il faut procéder à la résection chirurgicale d'une tumeur résiduelle après une chimiothérapie de rattrapage (soit CTDC ou CTFD avec AGCS) (accord : 100 %).
- xvi. Les récidives tardives nécessiteront un traitement multimodal, mais la résection chirurgicale de la tumeur fait partie intégrante de la prise en charge (accord : 100 %).

Conflits d'intérêts : Le Dr Hamilton a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Bayer, Janssen, TerSera; il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Bayer, Janssen. La Dr^e Jiang a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'EMD Serono et Pfizer; elle a reçu une rémunération de la part d'Amgen, Bayer, EMD Serono, Ipsen et Janssen Oncology. Le Dr Chung a reçu des honoraires de la part d'AbbVie, Boston Scientific, TerSera et Verity et a participé à des essais cliniques appuyés par CTG, ICON, Medivation, Mount Sinai Health Systems, NRG et le Princess Margaret Cancer Centre. Le Dr Hatte a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AAA/Novartis, Astellas, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck, Pfizer et Seagen; il a reçu des honoraires de la part d'Astellas, Bayer, BMS et Janssen; il a participé à des essais cliniques appuyés par AAA/Novartis, Astellas, BMS, CTG, Eisai, Merck, Pfizer, SeaGen et SignalChem. Le Dr Winquist a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Amgen, Bayer, Eisai, Merck et Roche; il a reçu une subvention à l'éducation sans restriction de la part d'Eisai et a participé à des essais cliniques appuyés par Ayala, Eisai, Merck et Roche. Le Dr Aprikian a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Astellas et Bayer et a reçu des honoraires de la part d'Abbvie, Astellas, Bayer, Sanofi et TerSera. Le Dr Soulières a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Adlai-Nortye, BMS, Eisai, Ipsen, Merck et Pfizer; il a reçu des subventions de recherche de BMS, Eisai, Ipsen, Merck et Pfizer pour son établissement. Le Dr Tyldesley a reçu des honoraires de la part de Bayer, Janssen et TerSera (cancer de la prostate) et a participé à des essais cliniques appuyés par Janssen (cancer de la prostate). Le Dr So a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Astellas, Bayer, Janssen, Merck et TerSera. Le Dr Rendon a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen, Sanofi, TerSera et Tolmar et il a reçu des honoraires de ces mêmes sociétés; il détient des investissements dans Myovant et a participé à des essais cliniques appuyés par Abbvie, Astellas, Bavarian Nordic, Bayer, Ferring, Janssen, Myovant et Sanofi. La Dr^e Wood a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AstraZeneca, BMS, Ipsen, Merck et Pfizer (sans compensation financière) et a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, BMS et Merck (compensation versée à l'établissement). Les autres auteurs-e-s ne font état d'aucun conflit d'intérêts personnel ou financier en lien avec le présent guide de pratique.

Avant d'être publié, ce guide de pratique a été passé en revue par le Comité des guides de pratique de l'AUC, un expert externe et le Conseil d'administration de l'AUC.

Références

- Committee CCSA, Society CC, Canada S *et al.* Canadian Cancer Statistics 2021. 2021. À l'adresse https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-en-final.pdf?rev=2b9d2be7a2d34c1dab6a01c6b0a6a32d&hash=01DE85401DBF0217F8B64F2B7DF43986&_ga=2.89172571.1525507927.1637097416.1129242265.1637097416. Consulté le 16 novembre 2021.
- Society CC. Cancerous tumors of the testicle. 202. À l'adresse <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/testicular/what-is-testicular-cancer/cancerous-tumours>. Consulté le 16 novembre 2021.
- Gurney JK, Florio AA, Znaor A *et al.* International trends in the incidence of testicular cancer: Lessons from 35 years and 41 countries. *Eur Urol* 2019;76:615-23. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.07.002>
- Harzstark AL, Altschuler A, Amsden LB *et al.* Implementation of a multidisciplinary expert testicular cancer tumor board across a large integrated healthcare delivery system via early case ascertainment. *Jco Clin Cancer Informatics* 2021;5:187-93. <https://doi.org/10.1200/CCI.20.00114>
- Albany C, Adra N, Snavely AC *et al.* Multidisciplinary clinic approach improves overall survival outcomes of patients with metastatic germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2018;29:341-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx731>
- Woldu SL, Matulay JT, Clinton TN *et al.* Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns. *Urologic Oncol Seminars Orig Investigations* 2018;36:14.e7-14.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.08.024>
- Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M *et al.* Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. *Canadian Urological Association journal* 2010;4:e19-38. <https://doi.org/10.5489/cuaj.815>
- Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J *et al.* EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multistakeholder effort under the auspices of the EAU-ESMO guidelines committees. *Eur Urol* 2020;77:223-50. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.035>
- Cheng L, Albers P, Berney DM *et al.* Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:29. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0029-0>
- Schmoll HJ. Extragenital germ cell tumors. *Ann Oncol* 2002;13:265-72. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf669>
- Dorantes-Heredia R, Motola-Kuba D, Murphy-Sanchez C *et al.* Spontaneous regression as a 'burned-out' non-seminomatous testicular germ cell tumor: A case report and literature review. *J Surg Case Reports* 2019;rij358. <https://doi.org/10.1093/jscr/rij358>
- Azzopardi JG, Mostofi FK, Theiss EA. Lesions of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. The significance and genesis of hematoxylin-staining bodies in the human testis. *Am J Pathology* 1961;38:207-25.
- Honecker F, Aparicio J, Berney D *et al.* ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: Diagnosis, treatment, and followup. *Ann Oncol* 2018;29:1658-86. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy217>
- Ondruš D, Horák M, Breza J *et al.* Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer. *Int Urol Nephrol* 2001;32:665. <https://doi.org/10.1023/A:1014466110566>
- Leibovitch I, Little JS, Foster RS *et al.* Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1996;155:952-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66355-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66355-9)
- Nason GJ, Aditya I, Leao R *et al.* Partial orchiectomy: The Princess Margaret Cancer Centre experience. *Urol Oncol Seminars Orig Invest* 2020;38:605.e19-24. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.03.012>
- Amin MB, Greene FL, Edge SB *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *Ca Cancer J Clin* 2017;67:93-9. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- Nason GJ, Sweet J, Landoni L *et al.* Discrepancy in pathology reports upon second review of radical orchiectomy specimens for testicular germ cell tumors. *Can Urol Assoc J* 2020;14:411-5. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6481>
- International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594>
- Chung P, Daugaard G, Tyldesley S *et al.* Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 2014;4:155-60. <https://doi.org/10.1002/cam4.324>
- Tandstad T, Ståhl O, Dahl O *et al.* Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: A report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol* 2016;27:1299-1304. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw164>
- Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL *et al.* Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2014;33:51-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2116>
- Boormans JL, Castro JM de, Marconi L *et al.* Testicular tumor 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;73:394-405. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.025>
- Pierorazio PM, Cheaib JG, Patel HD *et al.* Comparative effectiveness of surveillance, primary chemotherapy, radiotherapy, and retroperitoneal lymph node dissection for the management of early-stage testicular germ cell tumors: A systematic review. *J Urol* 2021;205:370-82. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001364>
- Hans von der M, Lena S, Krag J Grete *et al.* Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993;29:1931-4. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(93\)90446-M](https://doi.org/10.1016/0959-8049(93)90446-M)

26. Leung E, Warde P, Jewett M *et al.* Treatment burden in stage I seminoma: A comparison of surveillance and adjuvant radiation therapy. *BJU Int* 2013;112:1088-95. <https://doi.org/10.1111/bju.12330>
27. Warde P, Specht L, Horwich A *et al.* Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:4448-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.01.038>
28. Tomomi K, Toshiyuki K, Kazutoshi O *et al.* Outcome of different post-orchidectomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients. *Int J Urol* 2010;17:980-7. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02645.x>
29. Aparicio J, Germà JR, Muro XG del *et al.* Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The second Spanish germ cell cancer cooperative group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8717-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.9810>
30. Vespri D, Chung P, Tolan S *et al.* Utility of serum tumor markers during surveillance for stage I seminoma. *Cancer* 2012;118:5245-50. <https://doi.org/10.1002/cncr.27539>
31. Joffe JK, Cafferty FH, Murphy L *et al.* Imaging modality and frequency in surveillance of stage I seminoma testicular cancer: Results from a randomized, phase 3, factorial trial (TRISST). *J Clin Oncol* 2021;39:374. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.374
32. Mistretta FA, Mazzone E, Palumbo C *et al.* Contemporary assessment of survival rates in stage I testicular seminoma: A population-based comparison between surveillance and active treatment after orchidectomy. *Clin Genitourin Canc* 2019;17:e793-e801. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.04.015>
33. Frankel JK, Caumont F, DeBerg HA *et al.* Contemporary trends in management of stage I seminoma. *Urol Oncol Sem Orig Invest* 2021;39:240.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.08.025>
34. Chung P, Mayhew LA, Warde P *et al.* Management of stage I seminomatous testicular cancer: A systematic review. *Clin Oncol* 2010;22:6-16. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.08.006>
35. Mead GM, Fossa SD, Oliver RTD *et al.* Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: Patterns of relapse and followup. *J Nat Cancer Inst* 2011;103:241-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq525>
36. Fosså SD, Horwich A, Russell JM *et al.* Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A medical research council randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:1146. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.4.1146>
37. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS *et al.* Randomized trial of carboplatin vs. radiotherapy for stage I seminoma: Mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (SRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;29:957-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.4655>
38. Group GTCS, Dieckmann KP, Dralle-Filiz I *et al.* Testicular seminoma clinical stage I: Treatment outcome on a routine care level. *J Cancer Res Clin* 2016;142:1599-1607. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2162-z>
39. Aparicio J, Muro XG del, Maroto P *et al.* Patterns of relapse and treatment outcome after active surveillance or adjuvant carboplatin for stage I seminoma: A retrospective study of the Spanish germ cell cancer group. *Clin Transl Oncol* 2021;23:58-64. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02393-9>
40. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M *et al.* Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2017;35:194-200. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.0958>
41. Powles T, Robinson D, Shamash J *et al.* The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol* 2008;19:443-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm540>
42. Chung PWM, Gospodarowicz MK, Panzarella T *et al.* Stage II testicular seminoma: Patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* 2004;45:754-60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.01.020>
43. Kollmannsberger C, Tyldesley S, Moore C *et al.* Evolution in management of testicular seminoma: Population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol* 2011;22:808-14. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq466>
44. Giannatempo P, Greco T, Mariani L *et al.* Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015;26:657-68. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl447>
45. Horwich A, Dearnaley DP, Sohaib A *et al.* Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. *Ann Oncol* 2013;24:2104-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt148>
46. Hu B, Daneshmand S. Retroperitoneal lymph node dissection as primary treatment for metastatic seminoma. *Adv Urol* 2018;7978958. <https://doi.org/10.1155/2018/7978958>
47. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS *et al.* Surveillance for stage I non-seminoma testicular cancer: Outcomes and long-term followup in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2014;32:3817-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5831>
48. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM *et al.* Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors: The Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Urol* 2011;59:556-62. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.010>
49. Hamilton RJ, Nayan M, Anson-Cartwright L *et al.* Treatment of relapse of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors on surveillance. *J Clin Oncol* 2019;37:1919-26. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01250>
50. Hotte SJ, Mayhew LA, Jewett M *et al.* Management of stage I non-seminomatous testicular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol* 2010;22:17-26. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.09.005>
51. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC *et al.* Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996;14:1106-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.4.1106>
52. Pont J, Albrecht W, Postner G *et al.* Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell cancer: Long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996;14:441-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.2.441>
53. Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M *et al.* Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I non-seminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol* 2004;46:209-15. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.03.022>
54. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U *et al.* One course of adjuvant BEP in clinical stage I non-seminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol* 2014;25:2167-72. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl375>
55. Cullen M, Huddart R, Joffe J *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 I non-seminomatous or combined germ cell tumors of the testis. *Eur Urol* 2020;77:344-51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.11.022>
56. Huddart RA, Norman A, Shahidi M *et al.* Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.173>
57. Albers P, Siener R, Krege S *et al.* Randomized phase 3 trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2966-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0899>
58. Flechtner HH, Fischer F, Albers P *et al.* Quality-of-life analysis of the German, prospective, multicenter trial of single-cycle adjuvant BEP vs. retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors. *Eur Urol* 2016;69:518-25. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.007>
59. Hugen CM, Hu B, Jeldres C *et al.* Utilization of retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer in the United States: Results from the National Cancer Database (1998-2011). *Urol Oncol Sem Orig Invest* 2016;34:487.e7-11. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.05.036>
60. Yap SA, Yuh LM, Evans CP *et al.* Evolving patterns of care in the management of stage I non-seminomatous germ cell tumors: Data from the California Cancer Registry. *World J Urol* 2017;35:277-83. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1870-y>
61. Leveridge MJ, Siemens DR, Brennan K *et al.* Temporal trends in management and outcomes of testicular cancer: A population-based study. *Cancer* 2018;124:2724-32. <https://doi.org/10.1002/cncr.31390>
62. Groeben C, Koch R, Nestler T *et al.* Centralization tendencies of retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer in Germany? A total population-based analysis from 2006–2015. *World J Urol* 2020;38:1765-72. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02972-8>
63. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ *et al.* Retroperitoneal lymph node dissection for non-seminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:2781-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.132>
64. Donadio AC, Motzer RJ, Bajorin DF *et al.* Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol* 2003;21:4285-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.019>
65. Stephenson A, Eggner SE, Bass EB *et al.* Diagnosis and treatment of early-stage testicular cancer: AUA guideline. *J Urol* 2019;202:272-81. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000318>
66. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M *et al.* Complications of primary nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: Experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003;169:1710-4. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000060960.18092.54>
67. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin D *et al.* Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol* 2005;174:557-60. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000165163.03805.37>
68. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H *et al.* RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B non-seminomatous germ cell tumors? *Eur Urol* 2000;37:582-94. <https://doi.org/10.1159/000020197>
69. Sheinfeld J, Motzer RJ, Rabbani F *et al.* Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA non-seminomatous germ cell tumors. *J Urol* 2003;170:1159-62. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000087822.71739.9>
70. Rabbani F, Sheinfeld J, Farivar-Mohseni H *et al.* Low-volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: Pattern and prognostic factors for relapse. *J Clin Oncol* 2001;19:2020-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.7.2020>
71. Eggner SE, Carver BS, Sharp DS *et al.* Incidence of disease outside modified retroperitoneal lymph node dissection templates in clinical stage I or IIA non-seminomatous germ cell testicular cancer. *J Urol* 2007;177:937-42-discussion 942-3. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.045>

72. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH *et al.* Immediate adjuvant chemotherapy vs. observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1433-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712033172303>
73. McHugh DJ, Funt SA, Silber D *et al.* Adjuvant chemotherapy with etoposide plus cisplatin for patients with pathologic stage II non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2020;38:1332-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02712>
74. Kuczyk M, Machtens S, Stief C *et al.* Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *Int J Cancer* 1999;83:852-5. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19991210\)83:6<852::AID-IJC30>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19991210)83:6<852::AID-IJC30>3.0.CO;2-S)
75. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ *et al.* Non-randomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB non-seminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5597-602. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0808>
76. Laurence C, J. S Richard, P. S Sally *et al.* Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic non-seminoma. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:839-46. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.10.839>
77. Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E *et al.* Prognostic factors in unselected patients with non-seminomatous metastatic testicular cancer: A multicenter experience. *J Clin Oncol* 1991;9:818-26. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.5.818>
78. Feuer EJ, Frey CM, Brawley OW *et al.* After a treatment breakthrough: A comparison of trial and population-based data for advanced testicular cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:368-77. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.2.368>
79. Gillessen S, Sauv e N, Collette L *et al.* Predicting outcomes in men with metastatic non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT): Results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol* 2021;39:1563-74. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03296>
80. Beyer J, Collette L, Sauv e N *et al.* Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: Results from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39:1553-62. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03292>
81. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ *et al.* Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989;7:387-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.3.387>
82. Wit R de, Roberts JT, Wilkinson PM *et al.* Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: A randomized study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary tract cancer cooperative group and the medical research council. *J Clin Oncol* 2001;19:1629-40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.6.1629>
83. Culine S, Kerbrat P, Kramar A *et al.* Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non-seminomatous germ-cell tumors: A randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18:917-24. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm062>
84. Foss  SD, Wit R de, Roberts T *et al.* Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: A prospective study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group/medical research council testicular cancer study group (30941/TE20). *J Clin Oncol* 2003;21:1107-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.075>
85. Horwich A, Sleijfer DT, Foss  SD *et al.* Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic non-seminomatous germ cell cancer: A multi-institutional medical research council/European organization for research and treatment of cancer trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.1844>
86. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG *et al.* Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 1993;11:598-606. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.4.598>
87. Horwich A, Oliver RT, Wilkinson PM *et al.* A Medical Research Council randomized trial of single agent carboplatin vs. etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. *Brit J Cancer* 2000;83:1623-29. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1498>
88. Bokemeyer C, K ohrmann O, Tischler J *et al.* A randomized trial of cisplatin, etoposide, and bleomycin (PEB) vs. carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1996;7:1015-21. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010493>
89. Toner G, Stockler M, Boyer M *et al.* Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: A randomized trial. *Lancet* 2001;357:739-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04165-9)
90. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J *et al.* Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008;299:672-84. <https://doi.org/10.1001/jama.299.6.672>
91. Wit R de, Stoter G, TSleijfer D *et al.* Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: A randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Brit J Cancer* 1998;78:828-32. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.587>
92. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED *et al.* Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1287>
93. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA *et al.* Phase 3 randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:247-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.4528>
94. Droz JP, Kramar A, Biron P *et al.* Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic non-seminomatous germ-cell tumors: Mature results of a randomized trial. *Eur Urol* 2007;51:739-48. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.10.035>
95. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N *et al.* A randomized phase 3 study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011;22:1054-61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq575>
96. Smith TJ, Bohle K, Lyman GH *et al.* Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:199-212. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
97. Foss  SD, Koye SB, Mead GM *et al.* Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol* 1998;16:716-24. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.716>
98. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E *et al.* Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>
99. Tran B, Ruiz-Morales JM, Gonzalez-Billalabeitia E *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-us* 2020;9:116-24. <https://doi.org/10.1002/cam4.2674>
100. Fizazi K, Culine S, Kramar A *et al.* Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3868-76. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.008>
101. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A *et al.* Personalized chemotherapy based on tumor marker decline in poor prognosis germ-cell tumors (GETUG 13): A phase 3, multicenter, randomized trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1442-50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70490-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70490-5)
102. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A *et al.* The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982;50:1629-35. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19821015\)50:8<1629::AID-CNCR2820500828>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19821015)50:8<1629::AID-CNCR2820500828>3.0.CO;2-1)
103. Paffenholz P, Pfister D, Matveev V *et al.* Diagnosis and management of the growing teratoma syndrome: A single-center experience and review of the literature. *Urol Oncol* 2018;36:529.e23-30. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.09.012>
104. Zon RT, Nichols C, Einhorn LH. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* 1998;16:1294-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1294>
105. Fox EP, Weathers TD, Williams SD *et al.* Outcome analysis for patients with persistent non-teratomatous germ cell tumor in post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 1993;11:1294-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1294>
106. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT *et al.* Adjunctive surgery after chemotherapy for non-seminomatous germ cell tumors: Recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8:1683-94. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.10.1683>
107. Carver BS, Serio AM, Bajorin D *et al.* Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:5603-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.6283>
108. Carver BS, Bianco FJ, Shayegan B *et al.* Predicting teratoma in the retroperitoneum in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2006;176:100-3; discussion 103-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00508-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00508-8)
109. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K *et al.* Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987;137:1176-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)44439-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)44439-9)

110. Debono DJ, Heilman DK, Einhorn LH *et al.* Decision analysis for avoiding post-chemotherapy surgery in patients with disseminated non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:1455-64. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1455>
111. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD *et al.* Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor: Multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13:1177-87. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1177>
112. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Foster RS *et al.* Predicting retroperitoneal histology in post-chemotherapy testicular germ cell cancer: A model update and multicenter validation with more than 1000 patients. *Eur Urol* 2007;51:424-32. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.06.047>
113. Leão R, Nayan M, Punjani N *et al.* A new model to predict benign histology in residual retroperitoneal masses after chemotherapy in non-seminoma. *Eur Urol Focus* 2018;4:995-1001. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.01.015>
114. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W *et al.* [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-seminomatous germ cell tumors after chemotherapy: The German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;26:5930-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.1157>
115. Beck SDW, Patel MI, Sheinfeld J. Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: Clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol* 2004;171:168-71. <https://doi.org/10.1097/OJ.0000099714.16082.78>
116. Nason GJ, Jewett MAS, Bostrom PJ *et al.* Long-term surveillance of patients with complete response following chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor. *Eur Urol Oncol* 2021;4:289-96. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.08.007>
117. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A *et al.* Management of disseminated non-seminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided post-chemotherapy surgery. *J Clin Oncol* 2010;28:537-42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.0755>
118. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW *et al.* Long-term followup of cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated non-seminomatous germ cell tumors: Is a post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* 2010;28:531-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.0714>
119. Carver BS, Shayegan B, Eggen S *et al.* Incidence of metastatic non-seminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol* 2007;25:4365-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.2078>
120. Wahle GR, Foster RS, Bihlre R *et al.* Nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy after primary chemotherapy for metastatic testicular carcinoma. *J Urology* 1994;152:428-30. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)32755-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)32755-6)
121. Pettus JA, Carver BS, Masterson T *et al.* Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer. *Urology* 2009;73:328-31. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2008.08.501>
122. Cho JS, Kaimakliotis HZ, Cary C *et al.* Modified retroperitoneal lymph node dissection for post-chemotherapy residual tumor: A long-term update. *BJU Int* 2017;120:104-8. <https://doi.org/10.1111/bju.13844>
123. Heidenreich A, Pfister D, Withuhn R *et al.* Post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: Radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55:217-26. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.027>
124. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP *et al.* Metastatic non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Cancer* 2002;94:1668-76. <https://doi.org/10.1002/cncr.10440>
125. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C *et al.* Post-chemotherapy residual masses in germ cell tumor patients. *Cancer* 1998;83:1409-19. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%2831%291097-0142%2819981001%2983%3A7%3C1409%3A3AAID-CNCR19%3E3.0.CO%3B2-8>
126. Shayegan B, Carver BS, Stasi J *et al.* Clinical outcome following post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with intermediate- and poor-risk non-seminomatous germ cell tumor. *BJU Int* 2007;99:993-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06740.x>
127. Bhanvodra RR, Rodriguez J 3rd, Bagrodia A *et al.* Lymph node count impacts survival following post-chemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy for non-seminomatous testicular cancer: A population-based analysis. *BJU Int* 2019;124:792-800. <https://doi.org/10.1111/bju.14798>
128. Nason GJ, Donahoe L, Perrot M *et al.* Simultaneous vs. sequential retroperitoneal, thoracic, and cervical resection of post-chemotherapy residual masses in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Urology* 2020;138:69-76. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2019.12.032>
129. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA *et al.* Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Eur J Cancer* 1997;33:843-7. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(96\)00517-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(96)00517-5)
130. Steyerberg EW, Donohoe JP, Gerl A *et al.* Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: The clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. *J Urology* 1997;158:474-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)64506-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64506-3)
131. Tognoni PG, Foster RS, McGraw P *et al.* Combined post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection and resection of chest tumor under the same anesthetic is appropriate based on morbidity and tumor pathology. *J Urol* 1998;159:1833-5. <https://doi.org/10.1097/00005392-199806000-00012>
132. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT *et al.* Thoracotomy for post-chemotherapy resection of pulmonary residual tumor mass in patients with non-seminomatous testicular germ cell tumors: Aggressive surgical resection is justified. *Chest* 1997;112:967-73. <https://doi.org/10.1378/chest.112.4.967>
133. Brenner PC, Herr HW, Morse MJ *et al.* Simultaneous retroperitoneal, thoracic, and cervical resection of post-chemotherapy residual masses in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *J Clin Oncol* 1996;14:1765-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.6.1765>
134. Donahoe LL, Nason GJ, Bedard PL *et al.* Pathologic concordance of resected metastatic non-seminomatous germ cell tumors in the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161:856-68.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.10.158>
135. Besse B, Grunenwald D, Fléchon A *et al.* Non-seminomatous germ cell tumors: Assessing the need for post-chemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:448-52. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.09.032>
136. Santis MD, Bokemeyer C, Becherer A *et al.* Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual post-chemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3740-4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.17.3740>
137. Santis MD, Becherer A, Bokemeyer C *et al.* 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in post-chemotherapy seminoma: An update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1034-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.188>
138. Cathomas R, Klingbiel D, Bernard B *et al.* Questioning the value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for residual lesions after chemotherapy for metastatic seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer group registry. *J Clin Oncol* 2018;36:3381-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00210>
139. Ravi R, Ong J, Oliver RTD *et al.* The management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma. *BJU Int* 1999;83:649-53. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00974.x>
140. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M *et al.* Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14:454-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.2.454>
141. Rice KR, Beck SDW, Bihlre R *et al.* Survival analysis of pure seminoma at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2014;192:1397-1402. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.097>
142. Duchesne GW, Stenning SP, Aass N *et al.* Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma — a diminishing role. *Eur J Cancer* 1997;33:829-35. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00033-6](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00033-6)
143. Murrthy V, Karmakar S, Carlton J *et al.* Radiotherapy for post-chemotherapy residual mass in advanced seminoma: A fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography-based risk-adapted approach. *Clin Oncol* 2021;33:e315-21. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.01.009>
144. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R *et al.* Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated non-seminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of post-surgery chemotherapy — results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19:2647-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2647>
145. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A *et al.* Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with post-chemotherapy viable non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT): Results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008;19:259-64. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm472>
146. Feldman DR, Lorch A, Kramar A *et al.* Brain metastases in patients with germ cell tumors: Prognostic factors and treatment options-an analysis from the global germ cell cancer group. *J Clin Oncol* 2016;34:345-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.7000>
147. Chau C, Cathomas R, Wheeler M *et al.* Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumor: Results from a 17-year U.K. experience. *Ann Oncol* 2015;26:1865-70. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv254>
148. Fischer S, Tandstad T, Cohn-Cedermark G *et al.* Outcome of men with relapses after adjuvant bleomycin, etoposide, and cisplatin for clinical stage I non-seminoma. *J Clin Oncol* 2020;38:1322-31. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01876>
149. Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, *et al.* International Prognostic Factors Study Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4906-11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8128>
150. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A *et al.* Conventional-dose vs. high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011;29:2178-2184. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6678>
151. Agarwala AK, Perkins SM, Abonour R *et al.* Salvage chemotherapy with high-dose carboplatin and etoposide with peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed pure seminoma. *Am J Clin Oncol* 2011;34:286-8. <https://doi.org/10.1097/JCO.0b013e3181d6b518>

152. Berger LA, Bokemeyer C, Lorch A *et al*. First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatin-based chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *J Cancer Res Clin* 2014;140:1211-20. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1661-z>
153. Pico JL, Rosti G, Kramar A *et al*. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol* 2005;16:1152-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt228>
154. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A *et al*. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Medicine* 2007;357:340-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067749>
155. Suleiman Y, Siddiqui BK, Brames MJ *et al*. Salvage therapy with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplant in patients with primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors. *Biol Blood Marrow Tr* 2013;19:161-3. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.08.002>
156. Giorgi UD, Demir T, Wandt H *et al*. Second-line high-dose chemotherapy in patients with mediastinal and retroperitoneal primary non-seminomatous germ cell tumors: The EBMT experience. *Ann Oncol* 2005;16:146-51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt017>
157. Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR *et al*. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal non-seminomatous germ cell tumors: Results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:1641-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.6.1641>
158. Caso R, Jones GD, Bains MS *et al*. Outcomes after multidisciplinary management of primary mediastinal germ cell tumors. *Ann Surg* 2021;274:e1099-107. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003754>
159. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M *et al*. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2413-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2413>
160. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR *et al*. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2500>
161. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A *et al*. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-55. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.638>
162. Loehrer PJ. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: Ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988;109:540-6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-7-540>
163. Mardiak J, Salek T, Sycová-Milá Z *et al*. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: A phase 2 study. *Neoplasma* 2005;52:497-501. http://www.aepress.sk/_downloads/dl.php?from=pubmed&journal=NEO&file=2005_06_497.pdf
164. Mead GM, Cullen MH, Huddart R *et al*. A phase 2 trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: A medical research council trial. *Brit J Cancer* 2005;93:178-84. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602682>
165. Beyer J, Stenning S, Gerl A *et al*. High-dose vs. conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ cell tumors: A matched-pair analysis. *Ann Oncol* 2002;13:599-605. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf112>
166. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J *et al*. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 2000;18:1173-80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.6.1173>
167. Vaena DA, Abouour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003;21:4100-4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.067>
168. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT *et al*. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: A prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2778-84. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2148>
169. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M *et al*. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010;21:820-5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp366>
170. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R *et al*. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: A study of the German testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 2004;22:108-14. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.068>
171. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F *et al*. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol* 2011;60:850-5. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.06.019>
172. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B *et al*. Phase 2 study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007;25:513-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.7271>
173. Khalifa J, Fléchon A, Chevreau C. Brain metastases from germ cell tumor: Time to reconsider radiotherapy? *Crit Rev Oncol Hemat* 2020;150:102946. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102946>
174. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA *et al*. Post-chemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997;8:531-8. <https://doi.org/10.1023/A:1008200425854>
175. Oldenburg J, Martin JM, Fosså SD. Late relapses of germ cell malignancies: Incidence, management, and prognosis. *J Clin Oncol* 2006;24:5503-11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1836>
176. Sharp DS, Carver BS, Eggener SE *et al*. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5524-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7453>
177. Baniell J, Foster RS, Gonin R *et al*. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1170-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1170>
178. Gerl A, Clemm C, Schmeller N *et al*. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8:41-7. <https://doi.org/10.1023/A:1008253323854>
179. Shahidi M, Norman AR, Dearmaley DP *et al*. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. *Cancer* 2002;95:520-30. <https://doi.org/10.1002/cncr.10691>
180. George DW, Foster RS, Hromas RA *et al*. Update on late relapse of germ cell tumor: A clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol* 2003;21:113-22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.019>

Correspondance : Dr Robert J. Hamilton, Département d'oncologie chirurgicale, Division d'urologie, Princess Margaret Cancer Centre, Réseau universitaire de santé, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; Rob.Hamilton@uhn.ca.