

À propos des auteurs



Deepro Chowdhury, M.D., FRCPC

Le Dr Deepro Chowdhury est chercheur postdoctoral clinique en oncologie génito-urinaire et thoracique au *Princess Margaret Cancer Centre*. Il est diplômé de l'Université Carleton, où il a obtenu un double diplôme avec mention en sciences humaines et en biologie, avant de poursuivre ses études de médecine à la *Michael G. DeGroot School of Medicine* de Hamilton, en Ontario. Il a effectué ses résidences en médecine interne et en oncologie médicale à l'Université d'Ottawa. Ses intérêts de recherche portent notamment sur l'analyse des données probantes issues du monde réel et l'utilisation de biomarqueurs pour orienter la prise de décision clinique. Il a reçu la bourse *Hold'Em For Life* pour explorer l'utilisation de l'ADN tumoral circulant afin d'orienter la prise de décision clinique dans le cancer urothélial avancé.

Affiliation de l'auteur : *Princess Margaret Cancer Center*, Division d'oncologie médicale et d'hématologie



Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC

La Dr^e Rachel Glicksman est radio-oncologue au *Princess Margaret Cancer Centre*, *University Health Network*, et professeure adjointe au Département de radio-oncologie de l'Université de Toronto. La Dr^e Glicksman a obtenu son doctorat en médecine à l'Université Queen's, une maîtrise ès sciences à l'Université de Toronto et a effectué son internat à l'Université de Toronto.

Affiliation de l'autrice : *Princess Margaret Cancer Center*, Département de radio-oncologie



Rob J. Hamilton, M.D., MPN, FRCPC

Le Dr Hamilton est uro-oncologue au *Princess Margaret Cancer Centre* et professeur agrégé au Département de chirurgie (urologie) de l'Université de Toronto. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur le cancer de la prostate et le cancer du testicule. Dans le domaine du cancer de la prostate, il explore le rôle de la pharmacogénomique pour personnaliser la chimioprévention, avec un intérêt particulier pour les médicaments à base de statines. Il s'intéresse également aux maladies oligométastatiques et aux modalités d'imagerie moléculaire. Dans le domaine du cancer testiculaire, il s'intéresse notamment aux nouveaux biomarqueurs et à l'étude des moyens de minimiser la morbidité liée au traitement. Le Dr Hamilton a suivi une formation à l'Université de Toronto, obtenu une maîtrise en santé publique à l'Université de la Caroline du Nord à Chapel Hill et effectué un stage postdoctoral de recherche à l'Université Duke. Il a également effectué un fellowship au *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*.

Affiliation de l'auteur : *Princess Margaret Cancer Center*, Département d'urologie



Di Maria Jiang, M.D., MS.c., FRCPC

La D^{re} Maria Jiang est oncologue médicale spécialisée en oncologie génito-urinaire au *Princess Margaret Cancer Center* et professeure adjointe à l'Université de Toronto. Elle a effectué sa résidence en oncologie médicale à Toronto, sa formation postdoctorale au *Princess Margaret* et obtenu une maîtrise en épidémiologie clinique à la *Harvard School of Public Health*. Son domaine d'intérêt de recherche comprend l'utilisation de thérapies ciblées dans le traitement des cancers génito-urinaires. La D^{re} Jiang a reçu plusieurs subventions de recherche et développe actuellement plusieurs essais cliniques à l'initiative de chercheurs. Elle a également reçu le prix d'excellence en enseignement du programme de formation en oncologie médicale, décerné par les résidents.

Affiliation de l'autrice : Princess Margaret Cancer Center, Division d'oncologie médicale et d'hématologie

Prise en charge des tumeurs des cellules germinales du testicule de stade I–II : paradigme actuel de traitement et perspectives futures

Deepro Chowdhury, M.D., FRCPC
Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC
Rob J. Hamilton, M.D., MPN, FRCPC
Di Maria Jiang, M.D., M.Sc., FRCPC

Introduction

Le cancer du testicule est la tumeur solide la plus fréquente chez les hommes de 15 à 44 ans; on estime qu'en 2024 au Canada¹, 300 nouveaux cas auront été diagnostiqués¹. Plus de 90 % des cas de cancer du testicule sont des tumeurs des cellules germinales (TCG), provenant des précurseurs des spermatoocytes, prennent naissance dans les testicules pour la plupart². Les facteurs de risque comprennent la cryptorchidie, la dysgénésie gonadique, les syndromes

génétiques tels que le syndrome de Klinefelter, les antécédents familiaux, et possiblement, la consommation de cannabis².

Cet article fera une revue des stratégies de diagnostic et de prise en charge des TCG de stades cliniques I (SCI) et II (SCII) du testicule, fondées sur des preuves probantes et utilisées au *Princess Margaret Cancer Centre* (PM), en soulignant les pièges cliniques potentiels et les orientations futures³.

Examens, diagnostics et stadification

La plupart des TCG du testicule se présentent sous la forme d'une masse testiculaire palpable. L'orchidectomie radicale sert à la fois à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Il convient de demander une analyse des marqueurs tumoraux (MT) avant et après l'orchidectomie, et d'obtenir une tomodensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis⁴.

Stadification/Classification

Les TCG testiculaires sont classés selon la 8^e édition du système de classification TNM de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (**Tableau 1**), qui tient compte de l'étendue de la tumeur primaire, de l'atteinte ganglionnaire, des sites métastatiques et des taux sériques (S) des MT après l'orchidectomie⁵. L'utilisation des MT pré-orchidectomie pour la stadification peut constituer un piège potentiel, pouvant conduire à un surtraitement ou à un sous-traitement.

Classification histologique et marqueurs tumoraux

Les TCG se divisent en deux types en fonction de leur histologie, soit les séminomes purs (45 %) et les non-séminomes (TCGNS), guidant le pronostic et la prise en charge⁴. Les TCGNS incluent le carcinome embryonnaire (CE), la tumeur vitelline, le choriocarcinome et le tératome⁶.

Les séminomes purs ne sécrètent pas d'alpha-fœtoprotéine (AFP) mais peuvent produire de la β -gonadotrophine chorionique humaine (β -HCG) sérique avec différenciation syncytiotrophoblastique. Une augmentation de l'AFP doit être traitée comme une TCGNS, même si les rapports pathologiques indiquent un séminome pur. Les choriocarcinomes sécrètent de la β -HCG, les tumeurs du sac vitellin sécrètent de l'AFP, tandis que les CE peuvent entraîner une légère élévation des deux marqueurs. Les tératomes sont généralement négatifs aux marqueurs, mais peuvent sécréter une certaine quantité d'AFP. En raison de sa faible spécificité⁷. Une LDH (AFP, une LDH élevée ne doit pas à elle seule guider les décisions thérapeutiques pour les TCG de stade précoce⁴.

Une erreur clinique potentielle consiste à fonder les décisions thérapeutiques sur des élévations

persistantes de faible niveau de MT, sans tenir compte des faux positifs. L'AFP peut être élevée dans une fourchette de 10 à 15 ng/mL en raison d'anticorps hétérophiles, d'un dysfonctionnement hépatique ou de facteurs héréditaires^{8,9}. La β -HCG peut donner des résultats faussement positifs en raison d'un hypogonadisme, d'anticorps hétérophiles, de la consommation de marijuana ou de certains médicaments¹⁰. Une augmentation constante des MT aide à différencier une TCG active d'un résultat faussement positif.

Prise en charge du séminome de stade I-II

Avec une prise en charge appropriée, les patients atteints de séminomes SCI-SCII ont des taux de survie à long terme proches de 100 % (**Tableau 2**), ce qui souligne la nécessité de minimiser le surtraitement et la toxicité inutile. Au *Princess Margaret* (PM), les patients sont pris en charge dans la clinique multidisciplinaire du testicule, qui regroupe des uro-oncologues, des radio-oncologues et des oncologues médicaux expérimentés.

Le séminome de stade clinique I (SCI)

Environ 85 % des patients atteints d'un séminome de SCI sont guéris par l'orchidectomie seule¹¹. Par le passé, l'atteinte du *rete testis* (ART) et une taille de la tumeur primaire ≥ 4 cm étaient considérées comme des facteurs de risque de récurrence¹², bien que cela n'ait pas été validé de manière cohérente¹¹. Une étude multicentrique récente a affiné la stratification des risques en utilisant l'envahissement lymphovasculaire (ELV) et trois catégories de taille de la tumeur (< 2 cm, > 2 à 5 cm ou > 5 cm). Les taux de récurrence à cinq ans étaient de 8 % dans les cas à très faible risque, de 20 % dans les cas à faible risque et de 44 % dans les cas à haut risque¹³. Seuls 2,3 % des patients présentaient une maladie à haut risque.

Une autre étude nationale danoise a identifié des taux élevés de β -HCG, de LDH, l'envahissement du hile testiculaire et l'ELV avant l'orchidectomie comme facteurs de risque indépendants, avec des taux de récurrence à cinq ans allant de 6 % (aucun facteur de risque) à 62 % (les quatre facteurs de risque), bien que seulement 10 % des patients présentaient 3 ou 4 facteurs de risque. Ces modèles contemporains doivent faire l'objet d'une validation externe supplémentaire¹⁴.

Surveillance active du séminome de SCI

La surveillance active est préférable chez les patients atteints d'un séminome de SCI¹⁴. La plupart des récurrences (95 %) surviennent dans les ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux (GLRP), principalement au cours des deux premières années (73 %) suivant le traitement¹⁵. Pratiquement tous les patients qui présentent une récurrence peuvent être guéris par une radiothérapie ou une chimiothérapie (**Tableau 2**).

Notre protocole de surveillance, qui a été publié, comprend un examen physique, y compris le testicule controlatéral, des analyses sanguines et des TDM à faible dose sans produit de contraste intraveineux (IV). Des TDM de l'abdomen et du pelvis étaient obtenues tous les 6 mois jusqu'à la 3^e année, puis uniquement une TDM de l'abdomen aux ans 4, 5, 7 et 9, et une radiographie pulmonaire à la 9^e année (voir **tableau 3**)¹⁶.

Dans l'essai de phase III TRISST, les utilisations de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), par rapport à la TDM avec produit de contraste et moins de TDM (trois au total), par rapport à un nombre plus élevé d'examen par imagerie (sept), ont été étudiés¹⁷. L'IRM s'est révélée non inférieure, mais un nombre réduit de TDM a entraîné des taux numériquement plus élevés, bien que non statistiquement significatifs, de récurrence de stade \geq IIC (2,8 % contre 0,3 %) nécessitant une chimiothérapie. Au Princess Margaret, nous utilisons la TDM à faible dose sans agent de contraste afin de minimiser l'exposition aux rayonnements, d'éliminer l'accès IV et de raccourcir le temps d'imagerie, avec d'excellents résultats¹⁸. En raison du taux de récurrence avancée numériquement plus élevé avec trois TDM et de l'accessibilité limitée à l'IRM, notre protocole de surveillance reste inchangé.

La radiothérapie adjuvante pour le séminome de SCI

La radiothérapie adjuvante (20 Gy en 10 fractions ou 25 Gy en 20 fractions dirigées vers les ganglions lymphatiques para-aortiques, avec ou sans les ganglions lymphatiques pelviens ipsilatéraux) réduit le risque de récurrence du séminome de SCI de 15 à 20 % à 5 %¹⁹⁻²¹. Cependant, la plupart des patients sont guéris par l'orchidectomie seule. Compte tenu du taux élevé de guérison à la récurrence (avec radiothérapie ou chimiothérapie), la radiothérapie adjuvante comporte un risque de surtraitement pour la plupart des patients

et n'est donc pas l'approche privilégiée. Les toxicités comprennent la fatigue, les nausées, les vomissements, les ulcères gastriques, l'infertilité, les maladies cardiovasculaires²²⁻²⁴ et les tumeurs malignes secondaires (rapport d'incidence standardisé [RIS] : 1,62; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,43 à 1,83)²⁵. De plus, une surveillance continue de l'abdomen et du pelvis (si le bassin ipsilatéral n'est pas traité) reste nécessaire.

La chimiothérapie adjuvante pour le séminome de SCI

Un cycle de carboplatine en adjuvant (AUC 7) diminue le risque de récurrence d'un séminome de SCI de manière comparable à la radiothérapie adjuvante (voir le **tableau 2**). L'étude MRC TE19/EORTC 30982 a montré une survie sans récurrence (SSR) à long terme pour les deux modalités, avec un risque plus faible de récurrence testiculaire controlatérale dans le groupe carboplatine (taux de récurrence dans le testicule controlatéral de 0,2 % contre 1,2 % en faveur du carboplatine adjuvant)²⁶. L'étude SWENOTECA a rapporté des taux de récurrence de 15,5 % avec la surveillance contre 9,3 % avec le carboplatine en adjuvant chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque²⁷. Malgré une stratégie adaptée au risque, le carboplatine en adjuvant entraîne probablement un surtraitement et une toxicité inutile, notamment de la fatigue, de la myélosuppression, l'infection, les nausées et vomissements. Mais également, des cancers secondaires (RIS : 0,96; IC à 95 % : 0,26 à 2,45), et rarement, de la maladie cardiovasculaire (RIS : 1,44; IC à 95 % : 0,39 à 3,69)²⁸. C'est pourquoi cette approche n'est pas privilégiée au Princess Margaret. Les récurrences après un traitement adjuvant par carboplatine peuvent également présenter une biologie tumorale plus agressive²⁹.

Le séminome de SCII

Jusqu'à 30 % des séminomes de SCIIA présentent des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux bénins (pN0), qui peuvent régresser spontanément³⁰. Une imagerie à intervalles courts (6 à 8 semaines) et une réévaluation des MT peuvent aider à éviter cet écueil^{4,31}. Le traitement ne doit être poursuivi que si les GLRP métastatiques sont sans équivoque (augmentation de taille, élévation des MT ou confirmation par biopsie)⁶.

Stade TNM	Paramètre	Valeur
Tumeur primaire (pT)	pTx	Tumeur primaire non évaluable
	pT0	Aucune tumeur primaire identifiée
	pTis	Néoplasie germinale <i>in situ</i>
	pT1	La tumeur est limitée au testicule (y compris invasion du rete testis) sans envahissement lymphovasculaire
	pT1a*	Tumeur de taille < 3 cm
	pT1b*	Tumeur de taille ≥ 3 cm
	pT2	Tumeur limitée au testicule (incluant un envahissement du rete testis) avec un envahissement lymphovasculaire OU tumeur envahissant les tissus mous hilaires ou l'épididyme ou pénétrant la couche mésothéliale viscérale recouvrant la surface externe de la tunique albuginée, avec ou sans envahissement lymphovasculaire
	pT3	Tumeur envahissant les tissus mous du cordon spermatique, avec ou sans envahissement lymphovasculaire
	pT4	Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans envahissement lymphovasculaire
	Nx	Ganglion lymphatique régional non évaluable
Ganglions lymphatiques régionaux (pN et cN)	pN0	Aucune métastase régionale ganglionnaire cN0 Aucune métastase régionale ganglionnaire
	pN1	Métastase avec masse ganglionnaire ≤ 2 cm à sa plus grande dimension et ≤ 5 ganglions positifs, aucun > 2 cm dans sa plus grande dimension cN1 Métastase avec masse ganglionnaire ≤ 2 cm à sa plus grande dimension OU plusieurs ganglions, aucun > 2 cm dans sa plus grande dimension
	pN2	Métastase avec une masse ganglionnaire > 2 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension; ou > 5 ganglions positifs mais aucun > 5 cm; ou aucun signe d'envahissement extraganglionnaire de la tumeur cN2 Métastase avec masse ganglionnaire > 2 cm mais ≤ 5 cm à sa plus grande dimension OU plusieurs ganglions, toute masse > 2 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
	pN3	Métastase avec une masse ganglionnaire > 5 cm dans sa plus grande dimension cN3 Métastase avec une masse ganglionnaire > 5 cm dans sa plus grande dimension
Métastase à distance (M)	M1	Métastases à distance présentes
	M1a	Ganglion non rétropéritonéal ou métastases pulmonaires
	M1b	Métastases viscérales non pulmonaires
	Sx	Études de marqueurs sériques n.d. ou non faites
Marqueurs tumoraux sériques (S)	S0	Les valeurs des marqueurs sont dans les limites normales
	S1	LDH < 1,5 x normale et HCG (IU/L) < 5 000 et AFP (ug/L) < 1 000
	S2	LDH 1,5 à 10 x normale ou HCG (IU/L) entre 5 000 et 50 000 ou AFP (ug/L) entre 1 000 et 10 000
	S3	LDH > 10 x normale ou HCG (IU/L) > 50 000 ou AFP (ug/L) > 10 000

Regroupement des stades					
Stade	Tumeur	Ganglion	Métastase	Facteur sérique	
0	pTis	N0	M0	S0	
I	pT1-4	N0	M0	Sx	
1A	pT1	N0	M0	S0	
IB	pT2	N0	M0	S0	
	pT3	N0	M0	S0	
	pT4	N0	M0	S0	
	Toute T	N0	M0	S1-3	
II	Toute T	N1-3	M0	Sx	
IIA	Toute T	N1	M0	S0	
	Toute T	N1	M0	S1	
	Toute T	N2	M0	S0	
	Toute T	N2	M0	S1	
IIC	Toute T	N3	M0	S0	
	Toute T	N3	M0	S1	
	Toute T	Tout N	M1	Sx	
IIIA	Toute T	Tout N	M1a	S0	
	Toute T	Tout N	M1a	S1	
	Toute T	N1-3	M0	S2	
IIIB	Toute T	Tout N	M1a	S2	
	Toute T	N1-3	M0	S3	
	Toute T	Tout N	M1a	S3	
IIIC	Toute T	Tout N	M1b	Tout S	

Tableau 1. Classification TNM pour les TCG du testicule; adapté de Hamilton et al., CUAJ 2022⁴.

* Les sous-classifications T1a et T1b s'appliquent uniquement au séminome pur.

Abréviations : AFP : alpha-fœtoprotéine, HCG : gonadotrophine chorionique humaine, LDH : lactate déshydrogénase.

Histologie	Stade	Modalité de traitement	SSR	SG
Séminome	SCI	Surveillance active	85 %	100 %
		Radiothérapie adjuvante	95 %	100 %
		Chimiothérapie (carboplatine) adjuvante	90,7 à 97,8 %	100 %
	SCIIA	Radiothérapie	95 %	100 %
		CGR en 1 ^{re} intention	70 à 89 %	100 % ¹
		Chimiothérapie	93 %	100 %
	SCIIB	Radiothérapie	88 %	100 %
		CGR en 1 ^{re} intention	70 à 89 %	100 % ¹
		Chimiothérapie	95 %	100 %
		Surveillance active	75 %	100 %
TCGNS	SCI	Radiothérapie adjuvante	NR	NR
		CGR adjuvant	91,60 %	100 %
		Chimiothérapie (BEP) adjuvante	> 95 %	100 %
		Surveillance active	75 %	100 %
	SCIIA	CGR en 1^{re} intention	80 %²	100 %
		Chimiothérapie	> 95 %	100 %
	SCIIB	CGR en 1 ^{re} intention	80 % ²	100 %
		Chimiothérapie	98 %	100 %
Séminome et TCGNS	SCIIC	Chimiothérapie	95 %	96 %

Tableau 2. Résultats de l'efficacité des modalités de traitement pour les TCG du testicule de SCI-SCII; avec l'aimable autorisation de Deepto Chowdhury, M.D., FRCPC, Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC, Robert J. Hamilton, M.D., MPH, FRCSC et Di Maria Jiang, MD, M.Sc., FRCPC.

Les approches privilégiées par le Princess Margaret sont en gras.

¹ Le suivi médian n'était que de 22 à 32 mois;

² > 90 % des patients avaient une maladie S0.

Abréviations : BEP : bléomycine, étoposide et cisplatine, CGR : curage ganglionnaire rétropéritonéal, GLRP : ganglion lymphatique rétropéritonéal, NR : non recommandée; PM : Princess Margaret; SC : stade clinique, SG : survie globale, SSR : survie sans rechute, TCG : tumeur des cellules germinales, TCGNS : tumeur des cellules germinales non séminomateuses.

Temps depuis l'orchidectomie	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6	Mois 7	Mois 8	Mois 9	Mois 10	Mois 11	Mois 12
1 an					TDM A et P*							TDM A et P RP** Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
2 ans						TDM A et P						TDM A et P RP Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
3 ans							TDM A et P					TDM A et P RP Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
4 ans												TDM abdomen*** SEULEMENT Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
5 ans												TDM abdomen SEULEMENT Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
7 ans												TDM abdomen SEULEMENT Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
9 ans												TDM Abdo SEULEMENT Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale

Tableau 3. Protocole du Princess Margaret Cancer Centre pour la surveillance du séminome de SCl; avec l'aimable autorisation de Deepro Chowdhury, M.D., FRCPC, Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC, Robert J. Hamilton, M.D., MPH, FRCSC et Di Maria Jiang, M.D., M.Sc, FRCPC.

TDM A et P* (abdomen et pelvis) les 3 premières années

RP** (radiographie pulmonaire)

TDM abdo*** (abdomen) après 3 ans seulement

Abréviations : Abdo : abdomen

La radiothérapie définitive pour les séminomes de stades cliniques IIA (SCIIA) ou IIB (SCIIB)

La radiothérapie dirigée vers les ganglions lymphatiques para-aortiques et aux ganglions lymphatiques pelviens ipsilatéraux, connue sous le nom d'approche « *dog-leg* » ou « *dog-leg modifié* » à l'aide d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (20–25 Gy sur l'ensemble du volume avec un surdosage sur la tumeur macroscopique pour une dose totale de 30–36 Gy) est préférable pour les séminomes SCIIA/B en raison de sa toxicité moindre par rapport à la chimiothérapie et de ses excellents résultats à long terme (**Tableau 2**)³². Les lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recommandent une limite de 3 cm dans l'axe transaxial³³, mais des données récentes suggèrent de faibles taux de récurrence avec la radiothérapie, même avec des RPLN > 5 cm chez certains patients³². Les décisions thérapeutiques nécessitent une approche multidisciplinaire et la prise en compte des préférences du patient.

La plupart des récurrences après une radiothérapie (> 95 %) surviennent en dehors du champ d'irradiation³⁴ et peuvent être traitées avec succès par trois cycles de chimiothérapie, avec un taux de survie globale (SG) à 10 ans de 91 %³⁴. Cependant, lorsque la radiothérapie et la chimiothérapie sont associées, le risque d'effets toxiques à long terme, en particulier de cancers secondaires, est probablement plus élevé³⁵.

La chimiothérapie pour les séminomes de stades cliniques IIA (SCIIA) ou IIB (SCIIB)

Les taux de récurrence après une chimiothérapie sont numériquement plus faibles (8 à 14 %) que ceux observés après une radiothérapie (11 à 21 %), en particulier pour la maladie de SCIIB (5 % contre 12 %)³⁶. Compte tenu de son profil de toxicité plus défavorable, la chimiothérapie est généralement réservée aux patients présentant une élévation des MT ou une maladie de SCIIB volumineuse, dont la définition n'est pas standardisée.

Le traitement chimiothérapeutique standard consiste en trois cycles de bléomycine, d'étoposide et de cisplatine (BEP) ou quatre cycles d'étoposide-cisplatine (EP) si le patient ne tolère pas la bléomycine⁶. La conservation du sperme doit être proposée avant la chimiothérapie³⁷. Les effets indésirables aigus comprennent la fatigue, l'alopécie, les nausées, les vomissements, la myélosuppression, les infections neutropéniques, la dysfonction rénale, la toxicité cutanée et la

thromboembolie veineuse. Les lésions pulmonaires induites par la bléomycine surviennent chez jusqu'à 10 % des patients et peuvent rarement être mortelles³⁸. Les facteurs de risque comprennent les antécédents de tabagisme, une maladie pulmonaire préexistante, un âge > 50 ans et une insuffisance rénale³⁹. La bléomycine est aussi associée à une perte auditive et une neuropathie périphérique, qui peuvent survenir chez 20 à 40 % des patients³⁹. Les autres risques à long terme comprennent les acouphènes, les maladies rénales chroniques, l'infertilité, les cancers secondaires, les maladies cardiovasculaires, le phénomène de Raynaud et la nécrose avasculaire de la hanche.

L'essai de phase II SAKK 01/10 a récemment évalué l'association d'un cycle de carboplatine (AUC 7) suivi d'une radiothérapie et a rapporté un taux de survie sans progression (SSP) à 3 ans de 93,7 %, ce qui n'a pas atteint l'objectif préétabli de 95 %⁴⁰. Compte tenu de ces données et des inquiétudes relatives à l'augmentation de la toxicité à long terme associée au traitement d'association, cette approche n'est pas adoptée par le *Princess Margaret*.

Le CGR en 1^{re} intention pour les séminomes de SCIIA et SCIIB

Trois études de phase II, SEMS (n = 55), PRIMETEST (n = 33) et COTRIMS (n = 30), ont évalué le curage ganglionnaire rétropéritonéal (CGR), principalement par chirurgie effractive, dans les cas de séminomes de SCIIA et SCIIB négatifs pour les marqueurs tumoraux⁴¹⁻⁴³. Avec un suivi médian de 22 à 32 mois, la SSR à deux ans variait de 70 % à 89 %, la plupart des récurrences survenant hors champ (> 90 %). L'essai PRIMETEST a été interrompu prématurément en raison de taux de récurrence élevés (30 %)⁴². Toutefois, toutes les récurrences ont été traitées avec succès par une intervention chirurgicale supplémentaire ou une chimiothérapie.

Dans les trois études mentionnées ci-haut, des complications à court terme de grade > 3 ont été observées chez 3,6 à 13 % des patients, notamment un iléus paralytique, une ascite chyleuse, des lymphocèles nécessitant un drainage et des embolies pulmonaires. Les taux d'anéjaculation étaient ≤ 10 % et les autres complications chirurgicales à long terme étaient rares⁴¹. L'*American Urology Association* (AUA) reconnaît désormais le CGR comme une option pour certains patients présentant des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux ≤ 3 cm qui souhaitent éviter la chimiothérapie ou la

radiothérapie⁴³. Les taux de récurrence plus élevés que ceux observés avec les traitements standards, les variations dans la sélection des patients et les techniques chirurgicales d'un centre à l'autre restent cependant préoccupants. Le *Princess Margaret* n'a pas adopté cette approche en dehors du cadre d'essais cliniques, dans l'attente des résultats d'études à plus grande échelle et avec un suivi plus long, conformément aux recommandations de l'*European Association of Urology* (EAU)³¹. L'essai THERATEST (NCT06309745) est en cours et compare le CGR à la radiothérapie dans le cas de séminomes avec ganglions lymphatiques rétropéritonéaux < 3 cm.

Le séminome de stade clinique IIC (SCIIC)

Le séminome de SCIIC est traité par chimiothérapie selon la classification des risques de l'*International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG)⁴⁵. D'après les données historiques, les masses résiduelles post-chimiothérapie (PC) ≥ 3 cm peuvent contenir une tumeur viable dans jusqu'à 30 % des cas⁴⁶. La tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (TEP-FDG) a été étudiée dans ce contexte⁴⁷, mais elle est rarement utilisée en raison de sa faible valeur prédictive positive⁴.

Prise en charge des tumeurs des cellules germinales non séminomateuses de stades cliniques I-II

TCGNS de SCI

Environ 75 % des TCGNS de SCI sont guéries par orchidectomie seule⁴⁸. Les facteurs de risque comprennent l'envahissement lymphovasculaire (ELV) (30 %) et la prédominance d'un carcinome embryonnaire (CE) (50 %)⁴⁹. Environ 75 % des récurrences surviennent dans les ganglions lymphatiques rétropéritonéaux⁵⁰. Les données du registre danois *Danish Testicular Cancer Registry* ont récemment montré que l'atteinte des tissus mous hilaires, la taille de la tumeur (log 2), l'ELV et le CE (absent vs < 50 % vs ≥ 50 %) étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence, avec un risque de récurrence à 5 ans allant de < 5 % (aucun facteur de risque) à > 85 % (présence des 4 facteurs de risque)⁵¹. Une validation externe est nécessaire.

Surveillance active pour les TCGNS de SCI

La surveillance active est l'approche privilégiée pour les TCGNS de SCI (le protocole de surveillance du PM est inclus dans le **tableau 4**)⁴⁸. Même dans les cas à haut risque, 50 % des patients sont guéris par orchidectomie seule⁵⁰. La plupart des récurrences (90 %) surviennent au cours des deux premières années¹⁵ et sont traitées efficacement par un CGR en 1^{re} intention ou une chimiothérapie^{50,52}.

Chimiothérapie adjuvante pour les TCGNS SCI de risque élevé

Certains centres proposent une approche adaptée au risque, consistant en un cycle de BEP en adjuvant pour les TCGNS de SCI avec un ELV et/ou une histologie de CE prédominante, ce qui réduit le risque de récurrence à moins de 5 %⁵³. Deux cycles de chimiothérapie adjuvante donnent des résultats similaires en termes de SSR, mais avec une toxicité accrue, et ne sont généralement pas recommandés³¹. Jusqu'à 37 % des récurrences après un traitement adjuvant par BEP surviennent après de 2 ans, ce qui souligne la nécessité d'une surveillance à long terme⁵⁴.

La décision d'utiliser une chimiothérapie adjuvante doit être prise en tenant compte de son efficacité dans la réduction des récurrences (et du risque de devoir subir trois cycles de chimiothérapie par la suite) par rapport à la possibilité d'éviter complètement la chimiothérapie et ses effets toxiques potentiels⁵⁵. On craint également que les récurrences après une chimiothérapie adjuvante soient plus résistantes au traitement⁵⁴, bien que les données soient limitées.

Le CGR pour les TCGNS SCI de risque élevé

Une étude allemande de phase III a comparé le CGR à un cycle de BEP adjuvant. Après le CGR, 18 % des patients ont reçu un traitement adjuvant supplémentaire par BEP. Le taux de récurrence à 12 ans était plus élevé avec le CGR (8,4 %) qu'avec le traitement adjuvant par BEP (1,6 %)⁵⁶. Seul un tiers environ des patients présentaient une atteinte ganglionnaire pathologique au moment de la chirurgie, ce qui souligne un risque important de surtraitement⁵⁷. La CGR est rarement utilisée au *Princess Margaret* dans ce contexte.

Les TCGNS de stade clinique II (SCII)

Les patients atteints d'une maladie de SCIIA doivent subir des TDM à intervalles courts (6 à 8 semaines) et des analyses de

Temps depuis l'orchidectomie	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6	Mois 7	Mois 8	Mois 9	Mois 10	Mois 11	Mois 12
1 an	Marqueurs* Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs TDM A et P*** TDM abdomen	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
2 ans		Marqueurs		Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
3 ans				Marqueurs				Marqueurs			Marqueurs Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	Marqueurs Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
4 ans						Marqueurs					Marqueurs Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	Marqueurs Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
5 ans											Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
Transition vers les soins primaires après 5 ans. Pas d'imagerie/d'analyses de laboratoires de suivis requises. Surveillance physique du testicule restant.												

Tableau 4. Protocole du Princess Margaret Cancer Centre pour la surveillance du TCGNS SCI; avec l'aimable autorisation de Deepto Chowdhury, M.D., FRCPC, Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC, Robert J. Hamilton, M.D., MPH, FRCSC et Di Maria Jiang, M.D., M.Sc, FRCPC.

Marqueurs* (HCG, AFP, LDH)
TDM A et P*** (Abdomen et pelvis)

marqueurs tumoraux en série afin de différencier une lymphadénopathie bénigne (20 à 30 %), d'un tératome et d'une TCG viable³⁰. Si les MT restent négatifs, les lésions qui régressent sont probablement bénignes et peuvent être surveillées. Des lésions kystiques persistantes à croissance lente peuvent indiquer un tératome, justifiant un CGR.

Le CGR en 1^{re} intention pour les TCGNS de stades cliniques IIA et IIB (SCIIA, SCIIB)

Pour les TCGNS de SCIIA avec marqueurs négatifs, le CGR en 1^{re} intention est associé à un taux de récurrence plus élevé (20 %) que la chimiothérapie (< 5 %); évitant cependant les toxicités de la chimiothérapie⁵⁸. Il constitue l'approche privilégiée. Les récurrences après le CGR sont principalement hors champ lorsqu'elles sont réalisées dans des centres expérimentés⁴ et sont hautement curables par chimiothérapie.

Pour les TCGNS de SCIIB, les taux de récurrence après un CGR de 1^{re} intention atteignent 50 %⁵⁹, et la chimiothérapie est par conséquent souvent préférée. Il n'existe pas de critères standardisés pour choisir entre un CGR et une chimiothérapie⁶⁰, mais les taux des marqueurs tumoraux, la taille et la répartition des ganglions lymphatiques (GL) peuvent aider à prendre une décision. Les patients présentant une augmentation indubitable des MT ou une progression rapide de la maladie doivent recevoir une chimiothérapie.

Après un CGR, deux cycles de chimiothérapie adjuvante peuvent réduire les taux de récurrence (par exemple, une maladie N2 de ≥ 50 % à < 5 %) ⁶¹. Cela compromet toutefois l'objectif d'un CGR en 1^{re} intention, qui est d'obtenir une guérison sans chimiothérapie.

La chimiothérapie pour les TCGNS de stades cliniques IIA, IIB et IIC (SCIIA, SCIIB et SCIIC)

Pour les TCGNS de SCIIA et IIB, la chimiothérapie offre des taux de récurrence plus faibles (< 5 %) que le CGR, au prix d'une toxicité accrue à court et à long terme⁵⁸. La maladie de SCIIC, quel que soit le statut des MT, doit être traitée par chimiothérapie (voir **tableau 2**)⁶².

Après la chimiothérapie, les masses résiduelles de plus de 1 cm justifient un CGR afin d'éliminer tout tératome (pour éviter le syndrome du tératome évolutif ou la transformation somatique) ou toute TCG viable résistante à la chimiothérapie⁴.

Orientations futures

Les biomarqueurs moléculaires tels que les micro-ARN (miARN), en particulier miR371⁶³ ont montré une excellente sensibilité (80 à 100 %) et spécificité (90 à 100 %) ⁶⁴, et pourraient s'avérer particulièrement utiles pour détecter les TCG négatives aux marqueurs⁶⁵.

Pour les TCGNS métastatiques traités par chimiothérapie, le miR371 a démontré une valeur pronostique⁶⁶⁻⁶⁸ et une capacité prometteuse à évaluer les masses résiduelles (valeur prédictive négative de 100 % dans les TCGNS < 3 cm)⁶⁶. Cependant, le miR371 a une capacité limitée à détecter les tératomes⁶⁹. Cette capacité peut être améliorée par un test conjoint avec le miR375⁷⁰. D'autres études prospectives, telles que l'essai SWOG S1823 (NCT04435756) actuellement en cours, sont nécessaires. L'ADN tumoral circulant (ADNtc)⁷¹ présente également un intérêt potentiel pour la détection de la maladie résiduelle moléculaire après le traitement⁷².

Conclusions

Les TCG du testicule de SCI et de SCII sont hautement curables. Les stratégies de prise en charge sont adaptées à l'histologie, à la charge tumorale, au stade et aux préférences du patient, en mettant l'accent sur la minimisation des toxicités du traitement. Une évaluation multidisciplinaire est essentielle et le traitement dans des centres expérimentés optimise les résultats. Les recherches en cours, notamment sur le CGR dans les séminomes de SCIIA-SCIIB et les biomarqueurs tels que les miARN et l'ADNtc, pourraient permettre de mettre au point des stratégies thérapeutiques personnalisées, dans l'attente de données de confirmation.

Pour d'autres protocoles de surveillance du Princess Margaret, notamment après le CGR en 1^{re} intention, la radiothérapie ou la chimiothérapie, veuillez consulter les pages 20 à 26 **ici**.

Autrice correspondante

Di Maria Jiang, M.D., MS.c., FRCPC
Courriel : di.jiang@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

DC : Aucune déclarée.
RG : Aucune déclarée.
RH : Aucune déclarée.
MJ : Aucune déclarée.

Références

1. Testicular Cancer Statistics [Internet]. Canadian Cancer Society. 2024 [cited 2025 Feb 5]. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/testicular/statistics>
2. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(9):522–37.
3. Busch J, Seidel C, Zengerling F. Male extragonadal germ cell tumors of the adult. *Oncol Res Treat*. 2016;39(3):140–4.
4. Hamilton RJ, Canil C, Shrem NS, Kuhathaas K, Jiang M Di, Chung P, et al. Canadian Urological Association consensus guideline: Management of testicular germ cell cancer. *Can Urol Assoc J*. 2022;16(6):155–73.
5. Amin MB, Edge SB, Greene F, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer; 2017. 25
6. Cancerous Tumours of the Testicle [Internet]. Canadian Cancer Society. [cited 2025 Feb 5]. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/testicular/what-is-testicular-cancer/cancerous-tumours>
7. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, Anheuser P, Zecha H, Isbarn H, et al. Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: frequencies of elevated levels and extents of marker elevation are significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5030349.
8. Ball D, Rose E, Alpert E. Alpha-fetoprotein levels in normal adults. *Am J Med Sci*. 1992 Mar;303(3):157–9.
9. Germà JR, Llanos M, Tabernero JM, Mora J. False elevations of alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ cell tumors. *Cancer*. 1993 Oct;72(8):2491–4.
10. Ballieux BEPB, Weijl NI, Gelderblom H, van Pelt J, Osanto S. False-Positive serum human chorionic gonadotropin (hCG) in a male patient with a malignant germ cell tumor of the testis: a case report and review of the literature. *Oncologist*. 2008;13(11):1149–54.
11. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med (Malden, MA)*. 2015;4(1):155–60.
12. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(22):4448–52.
13. Boormans JL, Sylvester R, Anson-Cartwright L, Glicksman RM, Hamilton RJ, Hahn E, et al. Prognostic factor risk groups for clinical stage I seminoma: an individual patient data analysis by the European Association of Urology Testicular Cancer Guidelines Panel and Guidelines Office. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(3):537–43.
14. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic Factors for Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Seminoma: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):81–9.
15. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):51–7.
16. Lieng H, Warde P, Bedard P, Hamilton RJ, Hansen AR, Jewett MAS, et al. Recommendations for followup of stage I and II seminoma: The Princess Margaret Cancer Centre approach. *Can Urol Assoc J*. 2018;12(2):59–66.
17. Joffe JK, Cafferty FH, Murphy L, Rustin GJS, Sohaib SA, Gabe R, et al. Imaging modality and frequency in surveillance of stage I seminoma testicular cancer: results from a randomized, Phase III, noninferiority trial (TRISST). *J Clin Oncol*. 2022;40(22):2468–78.
18. Chung P, O'Malley ME, Jewett MAS, Bedard PL, Panzarella T, Sturgeon J, et al. Detection of relapse by low-dose computed tomography during surveillance in stage I testicular germ cell tumours. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(4):437–42.
19. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol*. 1995;13(9):2255–62.
20. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. *Medical Research Council Testicular Tumor Working Group*. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1146.
21. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1200–8.
22. Aass N, Fosså SD, Høst H. Acute and subacute side effects due to infra-diaphragmatic radiotherapy for testicular cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(5):1057–64.
23. Fosså SD, Aass N, Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16(2):383–8.

24. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MWJ, Ribot JG, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4370–8.
25. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer.* 2014;110(1):256–63.
26. OLIVER RTD, MEAD GM, RUSTIN GJS, JOFFE JK, AASS N, COLEMAN R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol.* 2011;29(8):957–62.
27. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir Á, 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(7):1299–304.
28. Powles T, Robinson D, Shamash J, Moller H, Tranter N, Oliver T. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol.* 2008;19(3):443–7.
29. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, Porfiri E, Fléchon A, Aparicio J, et al. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):194–200.
30. McAlpine K, Clark R, Spiess PE, Necchi A, Gage K, Hamilton RJ. The importance of repeat imaging prior to treatment decision-making in testicular cancer: commentary from the Inaugural Global Society of Rare Genitourinary Tumors Summit. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21(3):418.e1–418.e6.
31. Patrikidou A, Cazzaniga W, Berney D, Boormans J, de Angst I, Di Nardo D, et al. European Association of Urology Guidelines on testicular cancer: 2023 update. *Eur Urol.* 2023;84(3):289–301.
32. Glicksman RM, Jiang DM, Bedard PL, Ye XY, Anson-Cartwright L, Billfalk-Kelly A, et al. Clinical outcomes of stage IIA/IIB seminoma treated with radiation therapy and chemotherapy: should regional therapy be considered the preferred treatment approach? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2025;122(1):109–116.
33. Gilligan, Timothy; Lin, Daniel; Adra, Nabil; Aggarwal, Rahul et al. Testicular Cancer [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2025 [cited 2025 Feb 5]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
34. Terbuch A, Posch F, Bauernhofer T, Jost PJ, Partl R, Stranzl-Lawatsch H, et al. Patterns of disease progression and outcome of patients with testicular seminoma who relapse after adjuvant or curative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol.* 2022;113(4):825–32.
35. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1513–23.
36. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol.* 2015;26(4):657–68.
37. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5416–21.
38. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2003;14(1):91–6.
39. Fung C, Dinh PJ, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Schaffer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. *Adv Urol.* 2018;2018:8671832.
40. Papachristofilou A, Bedke J, Hayoz S, Schratzenstaller U, Pless M, Hentrich M, et al. Single-dose carboplatin followed by involved-node radiotherapy for stage IIA and stage IIB seminoma (SAKK 01/10): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1441–50.
41. Daneshmand S, Cary C, Masterson T, Einhorn L, Adra N, Boorjian SA, et al. Surgery in Early Metastatic seminoma: a phase II trial of retroperitoneal lymph node dissection for testicular seminoma with limited retroperitoneal lymphadenopathy. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):3009–18.
42. Hiester A, Che Y, Lusch A, Kuß O, Niegisch G, Lorch A, et al. Phase 2 single-arm trial of primary retroperitoneal lymph node dissection in patients with seminomatous testicular germ cell tumors with clinical stage IIA/B (PRIMETEST). *Eur Urol.* 2023;84(1):25–31.
43. Heidenreich A, Paffenholz P, Hartmann F, Seelemeyer F, Pfister D. Retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage IIA/B metastatic seminoma: Results of the COlogne Trial of Retroperitoneal Lymphadenectomy In Metastatic Seminoma (COTRIMS). *Eur Urol Oncol.* 2024;7(1):122–7.
44. Stephenson A, Bass EB, Bixler BR, Daneshmand S, Kirkby E, Marianes A, et al. Diagnosis and treatment of early-stage testicular cancer: AUA Guideline Amendment 2023. *J Urol.* 2024;211(1):20–5.
45. Beyer J, Collette L, Sauvé N, Daugaard G, Feldman DR, Tandstad T, et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results from the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1553–62.
46. Ravi R, Ong J, Oliver RT, Badenoch DF, Fowler CG, Hendry WF. The management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma. *BJU Int.* 1999;83(6):649–53.
47. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1034–9.

48. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, Duran I, Anson-Cartwright LC, Berthold DR, et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Urol.* 2011;59(4):556–62.
49. Zengerling F, Beyersdorff D, Busch J, Heinzlbecker J, Pfister D, Ruf C, et al. Prognostic factors in patients with clinical stage I nonseminoma—beyond lymphovascular invasion: a systematic review. *World J Urol.* 2022;40(12):2879–87.
50. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol.* 2010;21(6):1296–301.
51. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I testicular non-seminoma: A nationwide, population-based cohort study. *Eur J Cancer.* 2024;202:114025.
52. Hamilton RJ, Nayan M, Anson-Cartwright L, Atenafu EG, Bedard PL, Hansen A, et al. Treatment of Relapse of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors on Surveillance. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1919–26.
53. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2167–72.
54. Fischer S, Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Thibault C, Vincenzi B, Klingbiel D, et al. Outcome of men with relapses after adjuvant bleomycin, etoposide, and cisplatin for clinical stage I nonseminoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1322–31.
55. Hiester A, Fingerhut A, Niegisch G, Siener R, Krege S, Schmelz HU, et al. Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumours after 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin versus primary retroperitoneal lymph node dissection – A 13-year follow-up analysis of a phase III trial cohort. *Eur J Cancer.* 2021;155:64–72.
56. Hiester A, Fingerhut A, Niegisch G, Siener R, Krege S, Schmelz HU, et al. Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor after one cycle of adjuvant BEP versus primary retroperitoneal lymph node dissection: A 13-years follow-up analysis of a phase III trial cohort. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):5512.
57. Nicolai N, Tarabelloni N, Gasperoni F, Catanzaro M, Stagni S, Torelli T, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: safety and efficacy analyses at a high volume center. *J Urol.* 2018;199(3):741–7.
58. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5597–602.
59. Ghandour R, Ashbrook C, Freifeld Y, Singla N, El-Asmar JM, Lotan Y, et al. Nationwide Patterns of Care for Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumor of the Testicle. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(2):198–206.
60. Neuenschwander A, Lonati C, Antonelli L, Papachristofilou A, Cathomas R, Rothermundt C, et al. Treatment outcomes for men with clinical stage II nonseminomatous germ cell tumours treated with primary retroperitoneal lymph node dissection: a systematic review. *Eur Urol Focus.* 2023;9(3):541–6.
61. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med.* 1987;317(23):1433–8.
62. Gillessen S, Sauvé N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1563–74.
63. Ditonno F, Franco A, Manfredi C, Fasanella D, Abate M, La Rocca R, et al. The role of miRNA in testicular cancer: current insights and future perspectives. *Medicina (B Aires).* 2023;59(11).
64. Ahmadi H, Jang TL, Daneshmand S, Ghodoussipour S. MicroRNA-371a-3p as a blood-based biomarker in testis cancer. *Asian J Urol.* 2021;8(4):400–6.
65. Lobo J, Leão R, Gillis AJM, van den Berg A, Anson-Cartwright L, Atenafu EG, et al. Utility of serum miR-371a-3p in predicting relapse on surveillance in patients with clinical stage I testicular germ cell cancer. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(3):483–91.
66. Leão R, van Agthoven T, Figueiredo A, Jewett MAS, Fadaak K, Sweet J, et al. Serum miRNA predicts viable disease after chemotherapy in patients with testicular nonseminoma germ cell tumor. *J Urol.* 2018;200(1):126–35.
67. Rosas Plaza X, van Agthoven T, Meijer C, van Vugt MATM, de Jong S, Gietema JA, et al. miR-371a-3p, miR-373-3p and miR-367-3p as serum biomarkers in metastatic testicular germ cell cancers before, during and after chemotherapy. *Cells.* 2019;8(10).
68. Mego M, van Agthoven T, Gronosova P, Chovanec M, Miskovska V, Mardiak J, et al. Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors. *J Cell Mol Med.* 2019;23(2):1128–36.
69. Lafin JT, Kenigsberg AP, Meng X, Abe D, Savelyeva A, Singla N, et al. Serum small RNA sequencing and miR-375 assay do not identify the presence of pure teratoma at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Urol Open Sci.* 2021;26:83–7.
70. Nappi L, Thi M, Adra N, Hamilton RJ, Leao R, Lavoie JM, et al. Integrated expression of circulating miR375 and miR371 to identify teratoma and active germ cell malignancy components in malignant germ cell tumors. *Eur Urol.* 2021;79(1):16–9.
71. Sykes J, Kaldany A, Jang TL. Current and evolving biomarkers in the diagnosis and management of testicular germ cell tumors. *J Clin Med.* 2024;13(23).
72. Hassoun R, Cary C, Masterson TA, Laliotis G, Sharma S, Dutta P, et al. Utility of circulating tumor DNA (ctDNA) as a predictive biomarker for disease monitoring in patients with non-seminomatous germ-cell tumor (NSGCT). *J Clin Oncol.* 2024;42(4_suppl):500–500.