Surveillance des patients atteints de tumeur germinale du testicule

Emeline Orillard, Elodie Klajer, Elsa Kalbacher, Florence Joly, Alina David, Laure Hervé, Julien Viot, Guillaume Mouillet, Johann Barkatz, François Kleinclauss, et al.

▶ **To cite this version:**

Emeline Orillard, Elodie Klajer, Elsa Kalbacher, Florence Joly, Alina David, et al.. Surveillance des patients atteints de tumeur germinale du testicule. Bulletin du Cancer, 2019, 106, pp.903 - 914. 10.1016/j.bulcan.2019.06.006 . hal-03487650

HAL Id: hal-03487650
https://hal.science/hal-03487650

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000745511930270X
Manuscript_b040d20cbe58de97b2554a3aec967dca

Surveillance des patients atteints de tumeur germinale du testicule

Relapse surveillance of patients with testicular germ cell tumor

Orillard Emeline[1]*, Klajer Elodie[1], Kalbacher Elsa[1], Joly Florence[6], David Alina[5], Hervé Laure[1], Viot Julien[1], Mouillet Guillaume[1], Barkatz Johann[4], Kleinclauss François[,2,3,4], Thiery-Vuillemin Antoine[1,2,3].

(1) CHU Besançon, Oncologie, F-25030 Besançon cedex, France;
(2) INSERM, UMR1098, F-25020 Besançon cedex, France;
(3) Université de Franche-Comté, UMR1098, SFR IBCT, F-25020 Besançon, France ;
(4) CHU Besançon, Urologie, F-25030 Besançon cedex, France;
(5) CHU Besançon, Radiologie, F-25030 Besançon cedex, France;
(6) UNICANCER, Centre François Baclesse, Clinical Research Department and Medical Department, 14076 Caen, France; Inserm, U1086, 14076 Caen, France; Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, 14000 Caen, France; CHU de Caen, Department of Oncology, 14000 Caen, France.

* Corresponding author: Orillard Emeline
Medical Oncology, CHU Jean MINJOZ, Boulevard Fleming, 25 030 Besançon, FRANCE
Mail : emelineorillard@gmail.com

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

Les tumeurs germinales testiculaires (TGT) sont la première cause de tumeur solide chez l'homme jeune. La surveillance de ces patients a une place primordiale dans leur prise en charge, et elle est l'option recommandée en cas de compliance du patient pour les TGT de stade I à faible risque de récidive. Elle a pour objectifs principaux de détecter précocement une récidive, de prévenir, diagnostiquer et traiter les toxicités tardives, ainsi que les seconds cancers. Elle est multimodale, basée sur l'examen clinique, biologique, et les examens d'imagerie. Ces dernières années, les recommandations ont permis de mieux adapter cette surveillance au risque de récidive, et ont pour volonté de diminuer le nombre de scanners afin de diminuer l'exposition aux radiations ionisantes. Néanmoins, un des enjeux reste l'amélioration de la compliance des patients à cette surveillance, inhérente à la qualité de leur prise en charge.

Mots-clés: cancer du testicule, tumeurs germinales, surveillance, compliance, e-santé, toxicité.

Abstract

Germ-cell tumors are the most common solid tumors in young men. The follow up of these patients is very important in their management. In stage I testicular cancer, surveillance is the standard for low-risk disease. In addition to the early detection of relapse, follow-up should be directed towards prevention, detection and treatment of late toxicity, and secondary malignancies. Follow up consists in physical examination, laboratory analysis and radiological imaging. Recently, guidelines recommend risk-adapted surveillance strategy, with a reduction of CT scans numbers, due to the recognition of the risk of ionizing radiation exposure. However, efforts to maintain adequate compliance with follow up are required.

Keywords: testicular cancer, germ-cell tumor, follow up, compliance, e-health, toxicity.

1- Introduction

Les tumeurs germinales testiculaires (TGT) sont des tumeurs rares, avec 2 353 nouveaux cas estimés en France en 2017 (1), et représentent 1 % des cancers chez l'homme. Les taux d'incidence standardisés sont plus importants dans les pays développés, et ont plus que doublé depuis 1980, passant de 3,3 à 7,1 cas pour 100 000 personnes-année (1,2). Elles sont la première cause de tumeur solide chez l'homme jeune, avec un pic d'incidence entre 30 et 34 ans (2,3). Histologiquement, elles sont réparties en séminome pur dans 55 % des cas et en tumeurs non

séminomateuses ou mixtes, pouvant être composées de carcinomes embryonnaires, tératomes, tumeurs vitellines, choriocarcinomes et/ou autres tumeurs trophoblastiques (4). Depuis 2016, la classification OMS prend en compte la pathogénèse des TGT, en individualisant les tumeurs dérivant ou non de néoplasie germinale *in situ* (5). Les principaux facteurs de risque connus sont notamment la cryptorchidie, l'hypospadias (6), ou la présence d'antécédents personnels ou familiaux de tumeurs germinales (7).

Localisées dans 60 à 70 % des cas (stade I), les TGT sont diagnostiquées devant la présence de symptômes locaux, comme la palpation d'une masse testiculaire ou la survenue d'une douleur (8). Les examens complémentaires recommandés sont une échographie scrotale bilatérale, des marqueurs sériques tumoraux (alpha-foetoprotéine : AFP, hormone chorionique gonadotrope humaine totales : HCG totales, lactate déshydrogénase : LDH) et un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Le traitement repose sur une prise en charge chirurgicale, avec la réalisation d'une orchidectomie par voie inguinale avec clampage premier du cordon spermatique, permettant également d'obtenir un diagnostic anatomopathologique, précédé d'une proposition de cryopréservation de sperme.

Pour les TGT de stade I, la prise en charge repose en premier lieu sur la surveillance. Un traitement systémique par chimiothérapie adjuvante peut cependant être proposé, en fonction du type histologique et de la présence de facteurs de risque. Ces facteurs sont pour les tumeurs germinales séminomateuses (TGS) la taille tumorale et l'invasion du rete testis (9,10) et pour les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) la présence d'embols vasculaires (11). La présence de carcinome embryonnaire comme contingent prédominant semble également être associée à un taux de récidive plus élevé (12). Le type de chimiothérapie adjuvante dépend du type histologique : une injection de Carboplatine AUC7 pour les TGS, et un cycle de BEP : Bléomycine Etoposide Cisplatine pour les TGNS. La chimiothérapie adjuvante est généralement une alternative à la surveillance en cas de TGT à risque élevé de récidive. La stratégie thérapeutique proposée prend donc en compte la balance bénéfice/effets indésirables des traitements à court, moyen et long terme. Elle doit être adaptée au risque de récidive. La radiothérapie lombo-aortique exclusive n'est plus recommandée en première intention comme traitement

adjuvant, devant le risque plus important de seconds cancers (13), en dehors de certains cas particuliers (contre-indication à la chimiothérapie notamment). Le curage ganglionnaire rétropéritonéal reste une option proposée en Amérique du Nord pour les TGNS de stade 1, peu usitée en France.

Pour les TGT métastatiques (stade II : ganglions rétropéritonéaux et stade III : ganglions hors rétropéritoine et métastases à distance), une chimiothérapie à visée curative d'induction (selon le volume tumoral et le caractère symptomatique) est un standard. Elle comprend trois cycles de BEP (quatre cycles d'EP en cas de contre-indication à la bléomycine) ou quatre cycles de BEP (quatre cycles de VIP : Etoposide, Ifosfamide Cisplatine et Mesna en cas de contre-indication à la bléomycine) selon le groupe pronostic IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group). Un protocole intensifié de chimiothérapie sera proposé aux patients présentant une TGNS de mauvais pronostic, avec une décroissance défavorable des marqueurs tumoraux après un cycle de BEP (14). Les TGS de stade IIA ou IIB de moins de trois centimètres sont une exception, la radiothérapie seule garde ici sa place en alternative à la chimiothérapie. De manière générale, une chirurgie des masses résiduelles doit être discutée en post-chimiothérapie, après évaluation scanographique ou par TEP 18-FDG (fluoro-deoxy-glucose) selon les cas.

Au total, les TGT restent des tumeurs de bon pronostic, avec une survie globale spécifique à quinze ans de 99 % pour les stades I (15,16). Pour les TGT métastatiques, 60 % sont de bon pronostic, avec une survie globale à cinq ans de 91 %. Elle est néanmoins abaissée à 79 % et 48 % en cas de TGT de pronostic intermédiaire et mauvais respectivement, ce dernier groupe correspondant à 14 % des patients suivis pour une TGT métastatique (17). La complexité de la prise en charge en fonction des stades, les possibilités de réalisation de traitements systémiques, locorégionaux ou de surveillance justifient d'une prise en charge multidisciplinaire avec un rôle fondamental de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans ce type de tumeur.

La surveillance est donc une des pierres angulaires de la prise en charge des TGT : elle est l'option recommandée en cas de compliance du patient pour les TGT de stade I à faible risque de récidive; et se place également comme élément majeur dans les autres situations. Elle est multimodale : clinique, biologique (dosage des

marqueurs tumoraux) et radiologique (radiographie pulmonaire, échographie, scanner). Le reste du bilan dépend des situations cliniques, comme la réalisation d'une imagerie cérébrale, d'une TEP scanner au 18-FDG ou d'une scintigraphie osseuse. Elle a différents objectifs, résumés dans la *figure 1* : la détection précoce d'une récidive, accessible à un traitement curateur, mais également le diagnostic de toxicités tardives des traitements, et de seconds cancers. Ce sujet sera abordé dans l'article du Pr Joly, intitulé « Effets secondaires de la chimiothérapie des cancers testiculaires et suivi de l'après cancer » (18).

Les modalités de surveillance doivent en parallèle considérer le risque de surexposition aux radiations ionisantes des examens scanographiques réalisés. Afin de prendre en compte ces différentes problématiques, il est donc préconisé depuis plusieurs années une surveillance « adaptée au risque », selon le stade tumoral, le type histologique et le traitement adjuvant reçu (19). Cette surveillance suit les recommandations nationales (AFU (20): Association Française d'Urologie), et internationales (EAU (21): *European Association of Urology*, ESMO (22,23): *European Society of Medical Oncology*, NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*).

L'objectif de cet article est de faire la synthèse de la surveillance des TGT en 2019, en s'intéressant à ses objectifs et ses modalités. Un résumé des recommandations nationales et internationales pour les TGT de stade I sera présenté en conclusion (tableau 4).

2- Matériels et méthodes

Une recherche bibliographique a été faite sur Pubmed dans la littérature anglophone et francophone avec les mots-clés suivants : « *testicular or testis or germ cell* », « *cancer or tumor* », « *follow up* », « *no metastatic and metastatic* », « *relapse* », « *epidemiology* », « *management* », « *outcome* », « *toxicity* ». Elle a été complétée par les références pertinentes citées dans les articles sélectionnés. Une étude des recommandations du NCCN 2019, de l'AFU 2018-2020, de la publication de l'EAU 2015 (avec son actualisation web de 2019) et de l'ESMO 2013 a également été réalisée, complétée par la conférence de consensus de l'ESMO parue en 2018.

3- Détection de la récidive

Récidive des TGT de stade I

La réalisation d'une surveillance post-orchidectomie, suivie ou non d'un traitement adjuvant, fait partie intégrante de la prise en charge des TGT de stade I. Le premier objectif est le diagnostic précoce d'une récidive, qui sera de bon pronostic dans plus de 90 % des cas (24). La description des rechutes des TGT de stade I et leurs caractéristiques sont résumées dans le *tableau 1*. Le risque de récidive dépend du type histologique, de la présence de facteurs de risque et de la réalisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante.

Pour les TGS, le risque de récidive est de 15,5 %, abaissé à 4 % en absence de facteur de risque (25). Après un cycle de Carboplatine AUC7, il est abaissé à 9,3 % et 2,2 % en fonction de ces mêmes facteurs (25). Le délai médian de rechute est estimé à quatorze mois pour les patients n'ayant pas bénéficié de traitement adjuvant (24), et sera de plus de vingt mois après une cure de Carboplatine (25,26). Les récidives (*tableau 1*) sont majoritairement sous diaphragmatiques, avec une atteinte des ganglions rétropéritonéaux dans plus de 90 % des cas, correspondant à des récidives de stade II (25,26). Comme décrit précédemment, le traitement sera composé d'une chimiothérapie et/ou d'un traitement local selon le groupe pronostique IGCCCG. La détection de la récidive se fait par l'association d'un examen clinique, de dosage de marqueurs tumoraux biologiques et de la réalisation d'examens d'imagerie. Pour les TGS, le diagnostic de récidive se fera dans plus de 80 % des cas par l'apport du scanner abdomino-pelvien (24–26), mais seulement dans moins d'un tiers des cas par l'élévation de marqueurs tumoraux (25,26).

Pour les TGNS, le risque de rechute est d'environ 15 % en l'absence de facteur de risque, de 50 % en cas d'embols vasculaires (24), abaissé entre 1,6 % et 3,2 % après un cycle de BEP (27). Le délai médian de rechute est de quatre à huit mois, selon la présence ou non d'embols vasculaires (24), et de douze mois après un cycle de BEP (27). Les récidives (*tableau 1*) sont également majoritairement ganglionnaires rétropéritonéales, mais peuvent également toucher les ganglions médiastinaux ou cervicaux, comme décrit par le groupe SWENOTECA (27). Le

traitement sera, selon le stade et le groupe pronostique, composé d'une chimiothérapie pouvant être associée à une lymphadénectomie rétropéritonéale. Le dosage des marqueurs permet une détection de rechute dans plus de la moitié des cas (24), et semble plus faible après chimiothérapie adjuvante (27). De manière générale, l'examen clinique seul ne détecte que rarement les récidives (<10%) (24), expliquant que la majorité des récidives soit diagnostiquée pendant une consultation programmée (26).

Récidive des TGS de stade II et III

En cas de TGS de faible volume (stade IIA – IIB inférieur à trois centimètres), le risque de récidive est estimé à 10 %, quel que soit le traitement initial, par radiothérapie ou chimiothérapie (28). L'étude de Domont *et al.*, montre un temps médian jusqu'à progression de treize mois, avec une récidive ganglionnaire rétropéritonéale pour trois quarts des patients. Cette récidive ganglionnaire semble plus importante chez les patients traités par chimiothérapie (90 %), les patients traités par radiothérapie présentant plus de récidives pulmonaires et viscérales extra-pulmonaires (38 %) (29).

En cas de TGS métastatique avancé, le risque de récidive après chimiothérapie à base de cisplatine est décrit dans des études couplant les TGS au TGNS, présentées dans le paragraphe suivant. Ces résultats sont présentés dans le *tableau 2*.

Récidive des TGNS de stade II et III

Les modalités de rechute des TGNS métastatiques après une chimiothérapie à base de cisplatine (au moins trois cycles), sont décrites dans différentes cohortes. La plus importante est celle présentée par Lorch *et al.*, ayant randomisé 1 594 patients (30,31). Cette dernière incluait également 13 % de TGS. 17,5 % des patients présentaient une récidive, pour la moitié d'entre eux dans les six mois suivant la fin de la chimiothérapie (32). Trois quarts d'entre eux avaient présenté une réponse complète ou partielle avec marqueurs tumoraux négatifs après la première ligne de traitement. Concernant les modalités de rechute, Fléchon *et al.* (32) décrivaient une élévation des marqueurs tumoraux pour deux tiers des patients, une récidive ganglionnaire lombo-aortique pour la moitié des patients, une atteinte pulmonaire pour un quart d'entre eux. Les récidives hépatiques et du système nerveux central

concernaient 16 % et 8 % des patients respectivement. Ces résultats sont présentés dans le *tableau 2*.

Ce risque de récidive dépend de la réponse à la chimiothérapie et de la réalisation d'un traitement complémentaire. Le risque de rechute est de moins de 10 % (33) en cas de réponse complète à la chimiothérapie, ou de réponse partielle avec un résidu tumoral rétropéritonéal inférieur à un centimètre. Une surveillance seule de ces patients peut alors être proposée. En cas de résidu tumoral rétropéritonéal de plus de 1 cm, il existe un risque de persistance de cellules tumorales viables ou encore de tératome. La récidive atteignant dans la plupart des cas les ganglions rétropéritonéaux (34), une lymphadénectomie rétropéritonéale est alors recommandée.

Pour les patients présentant une TGNS de mauvais pronostic selon la classification IGCCCG, l'étude des modalités de rechute des patients inclus dans l'étude GETUG13 (14) est l'une des plus importantes à ce jour. Ainsi, la publication de Loriot *et al*. (35) décrit, avec un suivi médian de 4,1 ans, une progression pour 43 % des patients, la majorité dans la première année de surveillance. Cette progression était biologique seule pour 43 % d'entre eux, et radiologique seule dans 1/3 des cas. Concernant les sites de progression, la moitié des patients présentant une progression radiologique avait une atteinte cérébrale unique. Pour ces patients présentant une progression cérébrale, seule une atteinte métastatique extra-pulmonaire à l'initiation du traitement semblait être associée à ce risque, on ne retrouvait pas d'association avec l'élévation des marqueurs tumoraux. Cette observation pose la question d'une surveillance radiologique cérébrale précoce chez ces patients. Enfin, chez ces patients traités par BEP ou chimiothérapie dose dense en cas de décroissance défavorable des marqueurs, le nombre de patients présentant une progression cérébrale semblait être plus important dans le groupe de patients traités par chimiothérapie dose dense. Ces résultats sont présentés dans le *tableau 2*.

Patient progressant après une première ligne de chimiothérapie par cisplatine : définition d'un score pronostique

En 2010, *l'International Pronostic Factor Group* (31) a proposé un modèle pronostique pour les patients progressant après une première ligne de

chimiothérapie à base de cisplatine, défini selon l'étude de 1984 patients. Il a été mis en évidence que le type histologique, la localisation de la tumeur primitive, l'intervalle sans progression après traitement, le taux d'AFP et d'HCG totales, et la présence de métastases hépatiques, osseuses ou cérébrales étaient des variables pronostiques indépendantes. Il a ainsi été défini 5 groupes de patients selon leurs risques de progression. Ainsi, la survie sans progression à deux ans était de 75 % chez les patients à très faible risque, 51 % chez les patients à faible risque, 40 % chez les patients à risque intermédiaire, 26 % chez les patients à haut risque et 6 % chez les patients à très haut risque.

Cas particulier des TGT controlatérales

Dans une méta-analyse incluant plus de 50 000 patients (36), il a été montré que l'incidence de TGT controlatérale était de 1.82 %. 30 % des patients présentaient une atteinte controlatérale synchrone, correspondant pour la moitié d'entre eux à une TGS, et une histologie discordante était présente dans 1/3 des cas. Dans les cas d'atteinte controlatérale métachrone, 1/3 correspondaient à une TGS, 1/3 à une TGNS et 1/3 à une discordance dans l'histologie. 40 à 50 % des TGT controlatérales étaient diagnostiquées à plus de cinq ans du diagnostic initial (37). Un des facteurs de risque est la présence de néoplasie germinale in situ, retrouvée dans 5 à 8.7 % des cas selon les études (38,39). Cette observation pose la question de la biopsie du testicule controlatérale ; actuellement les recommandations européennes (23) proposent une discussion en cas de patients à haut risque (patient âgé < 40 ans, présence d'une atrophie testiculaire ou de micro lithiases). Il est à noter qu'en parallèle, aucune société savante ne recommande à ce jour la réalisation d'une échographie testiculaire à la recherche de micro lithiases.

Modalités de détection des récidives

Les différents examens complémentaires recommandés dans le suivi des TGT sont résumés dans le *tableau 3*. La réalisation d'examens complémentaires a donc une place essentielle dans la surveillance des patients suivis pour une TGT. Néanmoins, leur interprétation doit prendre en compte le risque de résultats faussement positifs. Ainsi, l'AFP peut être anormalement élevée dans certaines situations. En effet, une minorité de la population présente un taux basal d'AFP plus élevé, pouvant atteindre 15 à 25 ng/ml pour une moyenne de 6 à 8 ng/ml chez l'adulte sain (40). D'autres

étiologies peuvent également entraîner une augmentation de l'AFP, comme différentes hépatopathies (les hépatites, la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire), ou encore des maladies génétiques rares telle que l'anémie de Fanconi (41). Le dosage d'HCG peut également révéler des résultats faussement positifs, dans le cadre de déficit en testostérone (42), de consommation de marijuana (43), ou par la présence d'anticorps hétérophiles (44). Afin d'éviter une mauvaise interprétation de ces examens, il est conseillé de confirmer et répéter les dosages de marqueurs tumoraux en cas d'élévation isolée pendant la surveillance, s'il n'existe pas d'autre signe de récidive, afin de ne pas sur-traiter les patients. De même, l'évaluation scanographique des ganglions rétropéritonéaux doit être réalisée avec précaution en cas de ganglions entre un centimètre et un centimètre et demi. Il est estimé que 30 % de ces ganglions, bien que situés dans les zones de drainage testiculaire sont bénins (45). Leur réévaluation par un nouveau scanner à six, huit semaines est donc recommandée.

Bien que les récidives soient diagnostiquées généralement durant les deux ans post orchidectomie, il existe un risque de récidive plus tardive. Ce risque est plus rare : le *tableau 1* montre que parmi les rechutes, moins d'un tiers a lieu à plus de deux ans du traitement initial, quel que soit le type histologique ou le traitement réalisé (adjuvant ou surveillance seule). Ainsi, le risque cumulatif de récidive tardive (deux à cinq ans) est de 5 % pour les TGS et 2,1 % pour les TGNS. Au-delà de cinq ans (on parle alors de récidive très tardive), il est de 1 % pour les TGS et de 0,3 % pour les TGNS (46). Pour les récidives tardives, le diagnostic se fait dans deux tiers des cas devant une élévation des marqueurs tumoraux et/ou présentation de symptômes cliniques (47). Seuls 60 % des diagnostics se font lors d'une consultation de suivi, les autres cas durant une consultation à la demande du patient, auprès de l'oncologue ou du médecin traitant (48). Pour les patients présentant des récidives très tardives, le diagnostic se fait généralement devant la présence de symptômes cliniques ; moins d'un quart présente une élévation des marqueurs tumoraux (46). Les sites de récidive sont uniques pour la moitié des patients, correspondant à une atteinte ganglionnaire rétropéritonéale dans 50 % des cas, ou pulmonaire / ganglionnaire médiastinale dans un quart des cas (49). Le risque de récidive rétropéritonéale est moins important chez les patients ayant bénéficié d'un traitement local initialement, par radiothérapie ou par curage ganglionnaire. La majorité des récidives tardives sont de bon pronostic, avec

néanmoins environ 20 % de récidives de pronostic intermédiaire pour les TGNS. La prise en charge est généralement chirurgicale ou par chimiothérapie. Le taux de survie spécifique sans maladie à cinq ans est estimé à 50 % chez ces patients, hors cas de tératome en résection complète, pour lequel il est de 100 % (49). De même, la survie sans récidive et la survie globale semblent être identiques quel que soit le temps d'apparition de la rechute (précoce, tardive ou à plus de cinq ans) pour les stades 1 (46), mais pas pour les TGT métastatiques prétraitées pour lesquelles les rechutes précoces sont de moins bon pronostic (31).

4 : Problématique : la surveillance en pratique

Une compliance inadéquate

La surveillance apparaît donc comme un élément essentiel de la prise en charge des patients présentant une TGT. Cependant, comme défini par les recommandations nationales et internationales, une compliance optimale du patient à la surveillance est nécessaire. Plusieurs études se sont intéressées à la qualité de cette surveillance. Yu *et al.* décrivent à ce jour la cohorte de patients la plus importante, évaluant la compliance à la surveillance de 739 patients atteints de TGT de stade I (50). Celle-ci y était décrite comme médiocre, se dégradant au cours du temps, à distance de la date de diagnostic. Ainsi, dans la première année suivant le diagnostic, seulement un tiers des patients présentant une TGS réalisaient l'ensemble des examens complémentaires demandés, et ce taux était nul à cinq ans. Ainsi, la non compliance dans cette population, définie par le fait de manquer deux rendez-vous de consultation à un mois d'intervalle, malgré un courrier de relance, est évaluée à 17 % (51). De plus, après un suivi médian de deux ans, on estime que 12 % des patients présentant une TGT de stade I sont perdus de vue (52). Chez les patients interrogés, aucune explication à la non-compliance n'est donnée dans la majorité des cas (53). Dans une étude identifiant la compliance chez des patients présentant une TGT localisée par type d'examen complémentaire, Ernst et al. (54) évaluaient à 64 % la compliance pour la réalisation d'un scanner, et à 78 % pour la réalisation de marqueurs tumoraux et d'une radiographie pulmonaire. Dans cette même étude, il était décrit que la majorité des rechutes n'était détectée que par l'association de l'ensemble des examens. Ces résultats montrent l'importance de réaliser la totalité des examens complémentaires demandés pour détecter au mieux les récidives.

Malgré l'importance de la compliance à la surveillance soulignée par les différentes sociétés savantes, aucune étude ne permet à ce jour d'évaluer l'impact de la non compliance à la surveillance sur la sévérité de la récidive ou la mortalité des patients (50).

Un sur-risque d'exposition aux radiations ionisantes

La surveillance scanographique des patients pose également la question du risque de surexposition aux radiations ionisantes. Silva *et al.* reportaient dans une étude rétrospective, que la majorité des patients suivis pendant plus de cinq ans pour une TGT présentaient une irradiation de plus de 20 mSv par an (55), dépassant ainsi le seuil défini par les recommandations de l'ICRP (*International Commission on Radiological Protection*). Les facteurs influençant cette surexposition sont le type d'examen (scanner abdomino-pelvien +/- associé à un scanner thoracique) et leur fréquence de réalisation. Cette surexposition aux radiations ionisantes influe sur un possible risque de second cancer pour ces patients (56). Tarin *et al.* ont ainsi développé un modèle permettant d'évaluer le risque de second cancer associé aux radiations ionisantes chez des patients surveillés par scanners abdomino-pelviens pour des TGNS de stade I durant cinq ans. Ce risque était de 1,2 % pour les patients diagnostiqués à 40 ans, et de 1,9 % pour ceux diagnostiqués à 18 ans, et augmentait en cas de réalisation d'un scanner thoracique complémentaire. Cette constatation souligne l'importance de la prise en compte de ces risques de surexposition chez ces patients jeunes. Les seconds cancers étaient principalement des cancers du poumon et colorectaux (57). Dans une cohorte de 2 569 patients surveillés pour une TGT, Van Walraven *et al.* évaluaient le risque de seconds cancers abdomino-pelviens. Sur une période de cinq ans, le nombre moyen de scanners abdomino-pelviens réalisés était de 10, entraînant une exposition moyenne totale de 110 mSv. Le nombre de seconds cancers était de cinq pour 10 000 patients par année, correspondant majoritairement à des cancers colorectaux et du rein. Néanmoins dans cette étude, avec un suivi médian de 11,deux ans, aucune augmentation significative du risque de second cancer n'était associée à l'exposition aux radiations ionisantes (HR 0,99 ; IC 95 % 0,95-1,04) (58). Malgré ces résultats, la majorité des auteurs et comités d'experts préconisent de minimiser l'exposition aux radiations ionisantes de ces patients à risque.

5- Discussion

La surveillance des TGT est actuellement basée sur les recommandations nationales et internationales, telles que l'AFU, l'EAU, l'ESMO, ou le NCCN. Elle fait partie intégrante de la prise en charge des patients, permettant de détecter précocement une récidive, la présence de toxicités tardives des traitements ou un second cancer. Une surveillance seule est également recommandée après orchidectomie en cas de TGT de stade I à faible risque de récidive, s'inscrivant dans une stratégie thérapeutique personnalisée, adaptée au risque de rechute du patient (19). Néanmoins, elle soulève encore aujourd'hui de nombreux débats.

Le premier reste la place de la surveillance seule dans les TGT de stade I. Après orchidectomie, le taux de survie de ces patients est proche de 100 %. Cependant, 20 à 30 % des patients ont un risque de rechute, qui sera diminué après réalisation d'une chimiothérapie adjuvante, au prix d'un risque de toxicités à long terme plus élevé. Ainsi, Aparicio *et al.* (19) s'accordent à préconiser une approche thérapeutique adaptée au risque de rechute des patients. Cette dernière est actuellement recommandée par la plupart des sociétés savantes.

Le second concerne les modalités de surveillance. Premièrement, il existe actuellement un manque d'harmonisation des différentes recommandations, complexifiant leurs utilisations en routine. Le *tableau 4* résume ainsi les recommandations de l'AFU, de l'EAU, de l'ESMO, et du NCCN pour la prise en charge des TGT de stade 1, en mettant en avant leurs principales différences. Ensuite, ces recommandations sont inspirées majoritairement par les schémas de surveillance utilisés dans des essais thérapeutiques. De manière générale, la surveillance sera rapprochée initialement, avec un espacement des consultations et examens complémentaires à distance du diagnostic. Cependant, le niveau de preuve de ces recommandations est généralement jugé comme insuffisant en raison du manque d'études comparant les différentes stratégies de surveillance. Un seul essai randomisé a évalué le nombre de scanners à réaliser pour détecter des rechutes de patients suivis pour des TGNS de stade I (59). Cet essai préconisait la réalisation de seulement 2 scanners, à 3 et 12 mois, pour les patients à faible risque de rechute.

Actuellement, les recommandations tendent à adapter au mieux la surveillance en fonction du risque de récidive des patients. Ainsi, la surveillance des patients de stade I ayant bénéficié d'un traitement adjuvant sera moins stricte que pour les patients

traités par orchidectomie seule, le risque de récidive étant moindre chez ces patients. De plus, le type d'examens complémentaires demandés sera adapté aux modalités de récidive. Ainsi, dans les TGS de stade I, l'élévation des marqueurs tumoraux étant peu fréquente en cas de récidive, la fréquence de leur dosage tend à diminuer (60). De même, la majorité des récidives atteignant le rétropéritoine, l'imagerie thoracique n'a que peu de place dans la stratégie de surveillance de ces patients, et de manière générale, la radiographie pulmonaire n'a plus sa place dans la stratégie de surveillance des TGT de stade I (61). Pour les TGNS de stade I, la majorité des récidives ayant lieu lors de la première année de surveillance, la surveillance par imagerie abdomino-pelvienne s'espace à la fin de la deuxième année. Enfin, le risque de récidive tardive après cinq ans étant rare, environ de 0,5 % des patients (23), la surveillance après cinq ans n'est généralement pas recommandée, en dehors des patients présentant un risque de récidive ou de toxicités tardives important.

De plus, devant le risque de seconds cancers dus aux radiations ionisantes, la majorité des sociétés savantes a diminué le nombre de scanners recommandés. Certaines alternatives au scanner abdomino-pelvien existent, comme le scanner « *low dose* » (62) ou l'IRM pelvienne (27). Cette dernière stratégie est actuellement étudiée dans l'essai TRISST, chez les patients présentant des TGS de stade I (NCT00589537).

Bien que les patients à risque de rechute lors de leur surveillance soient de mieux en mieux identifiés (63), notamment par la définition de facteurs histologiques, la recherche de nouveaux biomarqueurs reste un enjeu. Ainsi, l'analyse des micro-ARN circulants semble être une voie de recherche aidant au diagnostic, au monitoring mais également à mieux stratifier ces patients selon leur pronostic (64), permettant d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique et la surveillance.

Enfin, un des éléments limitant la surveillance reste la non compliance des patients. En effet, on observe une non compliance fréquente chez ces patients jeunes, altérant la qualité de la surveillance. Depuis quelques années, la e-santé prend de plus en plus d'importance dans le quotidien des patients et des professionnels de santé. Le développement de nouvelles technologies au service des patients s'applique également en oncologie (65). Elle pourrait ainsi être une aide à une meilleure relation patient–hôpital, notamment pour les jeunes patients, de plus en plus connectés. Elle serait alors en mesure d'être un nouvel outil améliorant l'adhésion à la surveillance de

ces patients suivis pour des TGT. Ce dispositif est actuellement évalué dans le cadre de l'essai TEXTIS (NCT03868176), évaluant l'intérêt de l'envoi de *short message service* (SMS) de rappels de rendez-vous de consultation et d'examens complémentaires, sur la compliance de ces patients en cours de surveillance.

Afin d'homogénéiser les pratiques nationales, un projet concernant la surveillance des TGT localisées est en cours de réalisation sous l'égide du GETUG et de l'AFU, piloté par le Pr JOLY et le Dr DA SILVA. La première partie de ce projet, réalisée de juillet à octobre 2018, a consisté en une enquête de terrain des pratiques professionnelles actuelles. Elle a mis en évidence des différences de modalités de surveillance entre les praticiens et les recommandations nationales et européennes (AFU et ESMO). La 2e partie de l'étude, en cours, propose la mise en place d'une méthode Delphi pour établir un consensus dans le cadre de la surveillance du cancer du testicule localisé.

La surveillance reste donc une prise en charge complexe, devant prendre en compte aussi bien le risque de récidive des patients, la morbidité des traitements, ainsi que les facteurs de risque psycho-sociaux. Elle se doit d'avoir une approche à court, mais également à long terme de ces patients. La constitution d'un réseau de soins, incluant le médecin traitant, spécialistes médicaux, chirurgicaux, ou professionnels para-médicaux est donc primordial : et se doit d'être poursuivi à distance de la prise en charge initiale de ces patients, tout au long de leur surveillance.

Références

1. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. :80.

2. Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. [Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France]. Prog Urol. nov 2013;23 Suppl 2:S57-65.

3. Kudjawu YC, de Maria F, Beltzer N. Trends in rates of inpatients treated for testicular cancer in France, 2000-2014. Andrology [Internet]. 28 juin 2018 [cité 19 sept 2018]; Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1111/andr.12515

4. Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann K-P. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 1 janv 2014;32(1):33.e1-33.e6.

5. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours

of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. European Urology. juill 2016;70(1):93-105.

6. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial Coaggregation of Cryptorchidism, Hypospadias, and Testicular Germ Cell Cancer: A Nationwide Cohort Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 3 févr 2010;102(3):187-92.

7. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MAS, Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. The Lancet. avr 2016;387(10029):1762-74.

8. Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama HO, Ohyama C, Suzuki K, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Int J Urol. août 2014;21(8):S1-6.

9. Zengerling F, Kunath F, Jensen K, Ruf C, Schmidt S, Spek A. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance—A systematic review. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations [Internet]. juill 2017 [cité 24 sept 2018]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143917303319

10. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. European Urology. mar s 2018;73(3):394-405.

11. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. Risk Factors for Relapse in Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors: Results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. JCO. 15 avr 2003;21(8):1505-12.

12. Lago-Hernandez CA, Feldman H, O'Donnell E, Mahal BA, Perez V, Howard S, et al. A refined risk stratification scheme for clinical stage 1 NSGCT based on evaluation of both embryonal predominance and lymphovascular invasion. Annals of Oncology [Internet]. 17 avr 2015 [cité 10 oct 2018]; Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdv180

13. Beard CJ, Travis LB, Chen M-H, Arvold ND, Nguyen PL, Martin NE, et al. Outcomes in Stage I Testicular Seminoma: A Population-Based Study of 9193 Patients. Cancer. 1 août 2013;119(15):2771-7.

14. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. déc 2014;15(13):1442-50.

15. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol. déc 2014;66(6):1172-8.

16. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. J Clin Oncol. 1 déc 2014;32(34):3817-23.

17. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. Journal of Clinical Oncology. févr 1997;15(2):594-603.

18. Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Thiery-Vuillemin A, Orillard E, Coquan E. Effets secondaires de la chimiothérapie des cancers testiculaires et suivi de l'après cancer. Bulletin du Cancer. ju in 2019;S000745511930195X.

19. Aparicio J, Maroto P, García del Muro X, Sánchez-Muñoz A, Gumà J, Margelí M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). Ann Oncol. nov 2014;25(11):2173-8.

20. Murez T, Fléchon A, Savoie P-H, Rocher L, Camparo P, Morel-Journel N, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020: tumeurs germinales du testicule. Progrès en Urologie. nov 2018;28(12):S147-64.

21. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. European Urology. déc 2015;68(6):1054-68.

22. Oldenburg J, Fossa SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll H-J, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 1 oct 2013;24(suppl 6):vi125-32.

23. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 1 août 2018;29(8):1658-86.

24. 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. Journal of Clinical Oncology. janv 2015;33(1):51-7.

25. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir å., et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). Annals of Oncology. juill 2016;27(7):1299-304.

26. Chau C, Cathomas R, Wheater M, Klingbiel D, Fehr M, Bennett J, et al. Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience. Annals of Oncology. sept 2015;26(9):1865-70.

27. 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. nov 2014;25(11):2167-72.

28. 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†. Annals of Oncology. avr 2015;26(4):657-68.

29. Domont J, Massard C, Patrikidou A, Bossi A, de Crevoisier R, Rose M, et al. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. juill 2013;31(5):697-705.

30. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, et al. Conventional-Dose Versus High-Dose Chemotherapy As First Salvage Treatment in Male Patients With Metastatic Germ Cell Tumors: Evidence From a Large International Database. JCO. j uin 2011;29(16):2178-84.

31. The International Prognostic Factors Study Group. Prognostic Factors in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Who Experienced Treatment Failure With Cisplatin-Based First-Line Chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 20 nov 2010;28(33):4906-11.

32. Fléchon A, Culine S, Théodore C, Droz J-P. Pattern of Relapse after First Line Treatment of Advanced Stage Germ-Cell Tumors. European Urology. déc 2005;48(6):957-64.

33. Daneshmand S, Albers P, Fosså SD, Heidenreich A, Kollmannsberger C, Krege S, et al. Contemporary Management of Postchemotherapy Testis Cancer. European Urology. nov 2012;62(5):867-76.

34. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW, Foster RS, Einhorn LH. Long-Term Follow-Up of Cisplatin Combination Chemotherapy in Patients With Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Is a Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection Needed After Complete Remission? Journal of Clinical Oncology. févr 2010;28(4):531-6.

35. Loriot Y, Pagliaro L, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, Kerbrat P, et al. Patterns of relapse in poor-

prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: Implications for assessment of brain metastases. European Journal of Cancer. déc 2017;87:140-6.

36. Zequi S de C, da Costa WH, Santana TBM, Favaretto RL, Sacomani CAR, Guimaraes GC. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review: *BILATERAL TESTICULAR GERM CELL TUMOURS*. BJU International. oct 2012;110(8):1102-9.

37. Hoff Wanderås E, Fosså SD, Tretli S. Risk of a second germ cell cancer after treatment of a primary germ cell cancer in 2201 norwegian male patients. European Journal of Cancer. févr 1997;33(2):244-52.

38. Dieckmann K-P, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V. Diagnosis of Contralateral Testicular Intraepithelial Neoplasia (TIN) in Patients with Testicular Germ Cell Cancer: Systematic Two-Site Biopsies Are More Sensitive Than a Single Random Biopsy. European Urology. janv 2007;51(1):175-85.

39. Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. J Pathol. juill 2003;200(3):370-4.

40. Wymer KM, Daneshmand S, Pierorazio PM, Pearce SM, Harris KT, Eggener SE. Mildly Elevated Serum Alpha-Fetoprotein (AFP) Among Patients With Testicular Cancer May Not Be Associated With Residual Cancer Or Need For Treatment. Annals of Oncology. 30 janv 2017;mdx012.

41. Albany C, Einhorn L. Pitfalls in Management of Patients With Germ Cell Tumors and Slight Elevation of Serum α-Fetoprotein. Journal of Clinical Oncology. juill 2014;32(19):2114-5.

42. Takizawa A, Kawai K, Kawahara T, Kojima T, Maruyama S, Shinohara N, et al. The usefulness of testosterone administration in identifying false-positive elevation of serum human chorionic gonadotropin in patients with germ cell tumor. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. janv 2018;144(1):109-15.

43. Garnick MB. Spurious rise in human chorionic gonadotropin induced by marihuana in patients with testicular cancer. N Engl J Med. 13 nov 1980;303(20):1177.

44. Soares DG, Millot F, Lacroix I, Lotz J-P. Heterophile Antibody Interference led to Unneeded Chemotherapy in a Testicular Cancer Patient. Urology Case Reports. nov 2016;9:1-3.

45. Feldman DR. State-of-the-Art Management of Germ Cell Tumors. American Society of Clinical Oncology Educational Book . 23 mai 2018;(38):319-23.

46. Mortensen MS, Lauritsen J, Kier MGG, Bandak M, Appelt AL, Agerbæk M, et al. Late Relapses in Stage I Testicular Cancer Patients on Surveillance. European Urology. août 2016;70(2):365-71.

47. George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, et al. Update on Late Relapse of Germ Cell Tumor: A Clinical and Molecular Analysis. Journal of Clinical Oncology. janv 2003;21(1):113-22.

48. Ehrlich Y, Rosenbaum E, Baniel J. Late Relapse of Testis Cancer. Current Urology Reports. oct 2013;14(5):518-24.

49. Oldenburg J, Martin JM, Fosså SD. Late Relapses of Germ Cell Malignancies: Incidence, Management, and Prognosis. Journal of Clinical Oncology. 10 déc 2006;24(35):5503-11.

50. Yu H, Madison RA, Setodji CM, Saigal CS. Quality of Surveillance for Stage I Testis Cancer in the Community. Journal of Clinical Oncology. 10 sept 2009;27(26):4327-32.

51. Moynihan C, Norman AR, Barbachano Y, Burchell L, Huddart R, Dearnaley DP, et al. Prospective Study of Factors Predicting Adherence to Medical Advice in Men With Testicular Cancer. Journal of Clinical Oncolog y. mai 2009;27(13):2144-50.

52. Honeyball F, Murali-Ganesh R, Hruby G, Grimison P. Compliance of males with stage 1 testicular germ

cell tumours on an active surveillance protocol: Brief Communications. Internal Medicine Journal. oct 2015;45(10):1081-4.

53. Hao D, Seidel J, Brant R, Alexander F, Ernst DS, Summers N, et al. COMPLIANCE OF CLINICAL STAGE I NONSEMINOMATOUS GERM CELL TUMOR PATIENTS WITH SURVEILLANCE. The Journal of Urology. 1 sept 1998;160(3, Part 1):768-71.

54. Ernst DS, Brasher P, Venner PM, Czaykowski P, Moore MJ, Reyno L, et al. Compliance and outcome of patients with stage 1 non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) managed with surveillance programs in seven Canadian centres. Can J Urol. avr 2005;12(2):2575-80.

55. Silva MV, Motamedinia P, Badalato GM, Hruby G, McKiernan JM. Diagnostic Radiation Exposure Risk in a Contemporary Cohort of Male Patients With Germ Cell Tumor. The Journal of Urology. févr 2012;187(2):482-6.

56. Brenner DJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. The New England Journal of Medicine. 2007;8.

57. Tarin TV, Sonn G, Shinghal R. Estimating the Risk of Cancer Associated With Imaging Related Radiation During Surveillance for Stage I Testicular Cancer Using Computerized Tomography. The Journal of Urology. févr 2009;181(2):627-33.

58. van Walraven C, Fergusson D, Earle C, Baxter N, Alibhai S, MacDonald B, et al. Association of Diagnostic Radiation Exposure and Second Abdominal-Pelvic Malignancies After Testicular Cancer. Journal of Clinical Oncology. 20 juill 2011;29(21):2883-8.

59. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, Vasey PA, Aass N, Huddart RA, et al. Randomized Trial of Two or Five Computed Tomography Scans in the Surveillance of Patients With Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197—The National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. Journal of Clinical Oncology. 10 avr 2007;25(11):1310-5.

60. Vesprini D, Chung P, Tolan S, Gospodarowicz M, Jewett M, O'Malley M, et al. Utility of serum tumor markers during surveillance for stage I seminoma: Tumor Markers in Seminoma Surveillance. Cancer. 1 nov 2012;118(21):5245-50.

61. De La Pena H, Sharma A, Glicksman C, Joseph J, Subesinghe M, Traill Z, et al. No longer any role for routine follow-up chest x-rays in men with stage I germ cell cancer. European Journal of Cancer. oct 2017;84:354-9.

62. O'Malley ME, Chung P, Haider M, Jang H-J, Jhaveri K, Khalili K, et al. Comparison of low dose with standard dose abdominal/pelvic multidetector CT in patients with stage 1 testicular cancer under surveillance. European Radiology. juill 2010;20(7):1624-30.

63. Nayan M, Jewett MAS, Hosni A, Anson-Cartwright L, Bedard PL, Moore M, et al. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. European Urology. janv 2017;71(1):120-7.

64. Murray MJ, Huddart RA, Coleman N. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. Nature Reviews Urology. déc 2016;13(12):715-25.

65. Eggersmann TK, Harbeck N, Schinkoethe T, Riese C. eHealth solutions for therapy management in oncology. Breast Cancer Management. août 2017;6(3):101-6.

66. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-Adapted Treatment in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer: The SWENOTECA Management Program. JCO. mai 2009;27(13):2122-8.

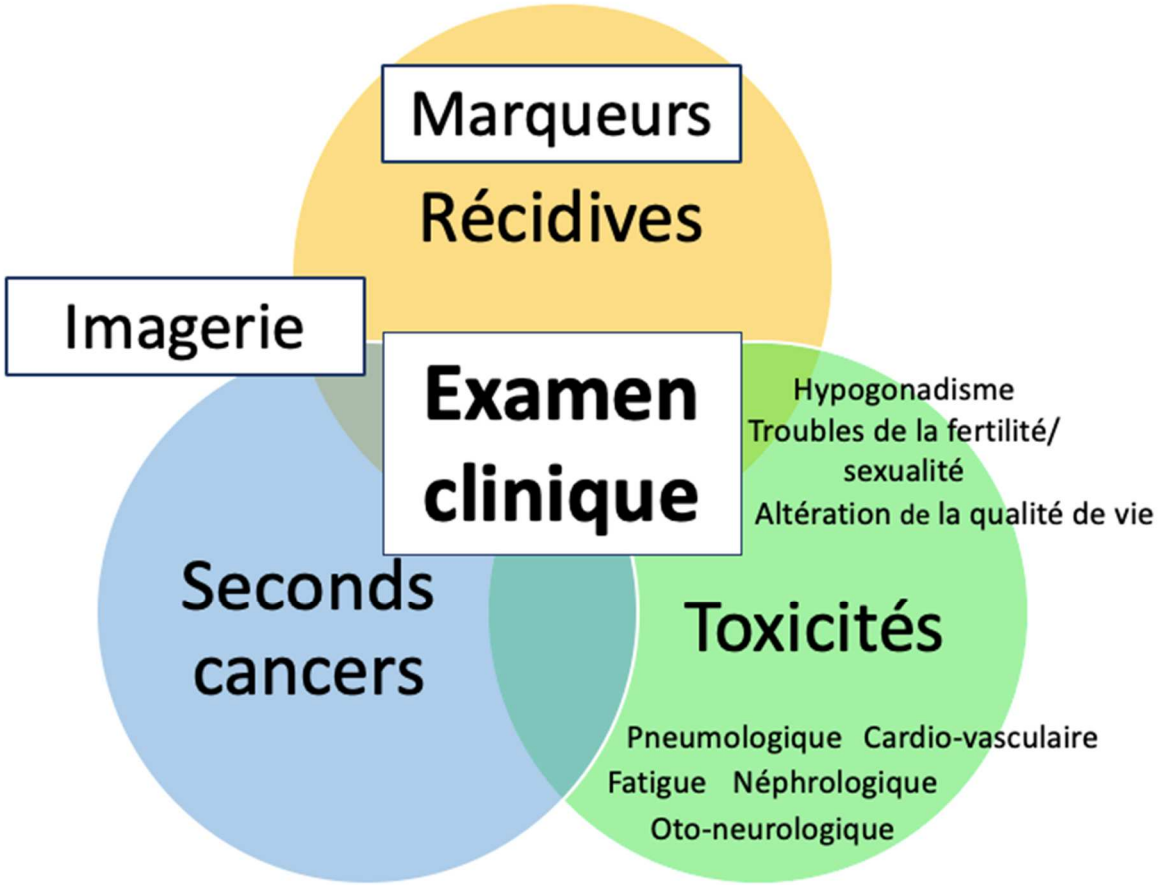

Figure 1 : Objectifs et modalités de la surveillance dans les tumeurs germinales.

La surveillance des tumeurs germinales est multimodale (clinique, biologique et imagerie) et a pour objectifs principaux le diagnostic précoce de récidives. Elle permet également le diagnostic de seconds cancers, chimio- ou radio-induits. Une attention particulière doit également porter sur la recherche et prise en charge de toxicités tardives imputables aux traitements.

Tableau 1 : Description des rechutes des tumeurs germinales testiculaires de stade 1. *D'après Tandstad et al. JCO 2009 (66), Tandstad et al. Annals of Oncology 2016 (25), Chau et al. Annals of Oncology 2015 (26), Kollmannsberger et al. JCO 2015 (24), Tandstad et al. Annals of Oncology 2014 (27), Mortensen et al, European Urology 2016 (46)*

		TGS		TGNS	
		S	**TA**	**S**	**TA**
Patients présentant une rechute (%)		4-15,5*	2,2-9,3*	14-44**	1,6-3,2**
Délai médian de la rechute (mois)		13-15	20-22,7	4**-8	12
Rechutes tardives (%)	2-5 ans	14,5-17%	33%	2,1%	Aucune après 3 ans
	> 5 ans	3-5%	3%	0	0
Topographie de rechute pour Stade I	Ganglionnaire rétropéritonéale isolée	96%	81-90%	72-80**%	75**-100%
	Autres	4%	10-19%	20%	0-25**%
Mode de diagnostic	Examen clinique	7%	2,5%	1**-3%	8%
	Marqueurs tumoraux	34,5%	14-20%	41-61**%	25%
	Scanner	87-96,5%	79-97,5%	38**-48%	83%

Comparaison des rechutes observées pour les tumeurs germinales testiculaires de stade 1 en fonction du type histologique et du traitement adjuvant réalisé (surveillance ou chimiothérapie par 1 cure de carboplatine AUC7 pour les TGS ou 1 cycle de BEP pour les TGNS). Les rechutes tardives correspondent au pourcentage de rechutes entre 2 et 5 ans et au-delà de 5 ans parmi le nombre total de rechutes.
*TGS : Tumeur germinale séminomateuse ; TGNS : Tumeur germinale non séminomateuse ; S : Surveillance active ; TA : Traitement par chimiothérapie adjuvante. ND : non disponible ; * Si invasion du rete testis et/ou diamètre > 4cm ; ** Si emboles vasculaires*

Tableau 2 : Description des rechutes des tumeurs germinales testiculaires de stade II et III. *D'après Giannatempo et al, Annals of Oncology 2015 (28) ; Domont et al, Urologic Oncology 2013 (29) ; Fléchon et al, European Urology 2005 (32) ; Loriot et al, European Journal of Cancer 2017 (35).*

		TGS faible volume		**TGS et TGNS Post platine***	**TGNS mauvais pronostic****
		IIA-IIB	**IIA-C**		
Patients présentant une rechute (%)		8(CT) - 11(RT)	28	17	43
Délai médian de la rechute (mois)		ND	13,5	6	Dans la 1ere année
Topographie de rechute	Ganglionnaire rétropéritonéale	ND	73%	58%	ND
	Pulmonaire	ND	9%	26%	ND
	Cérébrale	ND		8,3%	19%
Mode de diagnostic	Examen clinique	ND		ND	ND
	Marqueurs tumoraux	ND		63.6%	54%
	Imagerie	ND		91,7%	43%

Comparaison des rechutes observées pour les tumeurs germinales testiculaires de stades avancés (II et III), en fonction du type histologique, du volume tumoral et de la classification pronostique IGCCCG pour les TGNS.
*TGS : Tumeur germinale séminomateuse ; TGNS : Tumeur germinale non séminomateuse ; ND : non disponible ; CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; * 3 cycles de platine minimum ; ** Étude GETUG 13, s'intéressant aux TGNS de mauvais pronostic selon la classification IGCCCG.*

Tableau 3 : Les différents examens complémentaires recommandés dans le suivi des tumeurs germinales testiculaires. *D'après Feldman el al., ASCO Educational Book, 2018 (45)*

		Se	Spé	Avantages	Inconvénients
Marqueurs sériques	**aFP** demi-vie : 5-7 jours	Élevée	Élevée	-Sensibilité -Spécificité pour les tumeurs vitellines -Récidives précoces ou infra cliniques -Impact pronostique au diagnostic et évaluation de la réponse thérapeutique	-Variations dans la population générale -Risque de faux positifs : • Cancers digestifs (pancréas, CHC, estomac) • Hépatopathies non tumorales (alcool, cirrhose, obstruction biliaire, hépatites) • Anémie de Fanconi
	HCG demi-vie : 1-3 jours	Élevée	Élevée	-Sensibilité -Spécificité pour les choriocarcinomes -Impact pronostique au diagnostic et évaluation de la réponse thérapeutique	-Risque de faux positifs : • Marijuana • Anticorps hétérophiles • Déficit en testostérone
	LDH	Élevée	Faible	-Sensibilité -Impact pronostique au diagnostic	Risque de faux positifs (47%)
imagerie	**TDM (T)AP**	Élevée	Élevée	-Évaluation du rétropéritoine -Dépistage des 2nd cancers -Non invasif -Reproductible	-Risque de faux positifs (ganglions) -Risque de faux négatifs (sujets maigres) -Risque de 2nd cancer radio induits -Néphropathies à l'iode -Coût -Disponibilité
	RP	Faible	Faible	-Faible irradiation -Coût -Disponibilité -Non invasif -Reproductible	-Peu spécifique -Risque de 2nd cancer radio induits

Se : Sensibilité ; Spé : Spécificité ; aFP : alphafoetoprotéine ; HCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine ; LDH : lactate déshydrogénase ; TDM TAP : scanner thoraco-abdomino-pelvien ; RP : radiographie pulmonaire

Tableau 4: Modes et fréquences de surveillance des tumeurs germinales testiculaires de stade 1 recommandés par les différentes sociétés savantes (AFU, EAU, ESMO, NCCN) en fonction du traitement adjuvant réalisé : surveillance active ou chimiothérapie. *Selon les recommandations du NCCN 2019, de l'AFU 2018-2020 (20), de l'EAU 2015 (21) et son actualisation de 2019 et de l'ESMO 2013 (20) avec la conférence de consensus ESMO 2018 (23)*

		TG séminomateuse								**TG non séminomateuse**								**Société savante**
		Surveillance active				Post adjuvant				Surveillance active				Post adjuvant				
	Durée	1	2	3	4-5	1	2	3	4-5	1	2	3	4-5	1	2	3	4-5	
Clinico-biologique	Examen clinique & Marqueurs tumoraux	M1 **M6 M12**	**M18 M24**	**M30 M36**	**M48 M60**	M1 **M6 M12**	**M18 M24**	M30 **M36**	**M48 M60**	M1 **M3 M6 M9 M12**	**M15 M18 M21 M24**	**M30 M36**	M42*** **M48 M54*** M60**	M1 **M3 M6 M9 M12**	M18 M24	M36	M42*** **M48 M54*** M60**	**AFU**
		2/an			**1/an**	**2/an**		**Annuel**		**4/an***				**4/an**		**2/an puis 1 à 2/an la 5e année**		**EAU**
		2/an				**2/an**				**4/an**		**2/an**	**1-2/an**					**ESMO**
		2-4/an	1-**2/an**		**1/an**	1-**2/an**		**1/an**		6/an	**4/an**	**2**-3/an	**2/an puis 1/an la 5e année**	6/an	**4/an**	**2**-3/an	**2/an puis 1/an la 5e année**	**NCCN**
Radiologique	TDM TAP	**M6 M12**	**M18 M24**	**M36**	**M60**	**M6 M12**	**M18 M24**	**M36**	**M60**	**M6 M12**	M18*** **M24**	**M36**	**M60**	**M6 M12**	M18*** **M24**	**M36**	**M60**	**AFU**
	TDM ou IRM AP	**2/an**		**M36**	**M60**	**2/an**		**M36**	**M60**	**2/an**	**M24**	**M36**	**M60**	**1-2 /an**	**M24** **	**M36**	**M60**	**EAU**
	TDM AP	**2/an**		**M36**	**M60**	**2/an**		**M36**	**M60**	**2/an**	**M24**	**+/- M36**	**+/- M60**	**1-2/an**	**M24**	**+/- M36**	**+/- M60**	**ESMO**
	TDM (T)AP	M3 **M6 M12**	**1**-2/an		**1** à 2	1/an				**2-** 3/an	**1**-2/an	**1/an**		3/an	2-3/an	2/an	1 la 4e année	**NCCN**
	RP																	**AFU**
										2/an		**1/an** ***	**M60** ***	1-2 /an	1/an	1 fois		**EAU**
										2/an		**1/an** ***	**M60** ***					**ESMO**
		Selon point d'appel				Selon point d'appel				M4 M12	**1/an**			6/an	4/an	2/an	1/an	**NCCN**

*TG : Tumeur germinale ; M : Mois ; TDM : Tomodensitométrie ; IRM : Imagerie par résonnance magnétique ; AP : Abdomino-pelvien ; RP : Radiographie pulmonaire ; * Tous les 6 mois si embole lymphatique ; **A 18 mois si embole lymphatique ; *** Si embole lymphatique*