

Download dal sito del Prof. Alessandro Natali - www.profnatali.it

TUMORE DEL TESTICOLO

## **LINEE GUIDA PRATICHE IGG (ITALIAN GERM CELL CANCER GROUP) PER PAZIENTI CON TUMORE DEL TESTICOLO**

**(AIOM 2015)**

Ugo De Giorgi, Nicola Nicolai, Silvia Tana, Ivan Matteo Tavolini, Silvia Palazzi, Sergio Bracarda, Lucilla Tedeschi, Giovannella Palmieri, Luca Frassinetti, Luigi Da Pozzo, Ugo Pastorino, Ermanno Emiliani, Maurizio Marangolo, Giorgio Pizzocaro, Giovanni Rosti, Roberto Salvioni.

### **INTRODUZIONE**

I tumori a cellule germinali (GCT) sono neoplasie infrequenti e con un tasso di guarigione molto alto. La chiave del successo del trattamento dipende sia dal corretto uso dei mezzi diagnostici (soprattutto TC e *markers* tumorali) sia dall'integrazione delle diverse armi terapeutiche a disposizione: chemioterapia, chirurgia e radioterapia. Lo standard ottimale associa una precisa stadiazione della malattia a una corretta somministrazione delle diverse terapie, il che comporta nei primi stadi diverse possibilità terapeutiche mentre nella malattia avanzata trattamenti che devono essere associati in maniera sequenziale con un corretto *timing*. Questi principi sono in accordo con il fatto che i pazienti in stadio iniziale, nei quali è possibile ottenere la guarigione con un trattamento minimo, rischiano di essere costantemente sovratrattati, mentre i pazienti con malattia avanzata, con recidiva o malattia refrattaria sono difficili da trattare e talvolta non ricevono terapia migliore.

L'esperienza dei centri nel trattamento di questa malattia svolge un ruolo molto importante nel determinare il risultato oncologico, soprattutto in quelli a prognosi peggiore, laddove si rende necessario un approccio multidisciplinare. Di uguale importanza è la disponibilità di raccomandazioni cliniche aggiornate per la diagnosi e il trattamento di questa patologia. Il Gruppo Italiano dei tumori a cellule germinali (IGG) ha sviluppato le seguenti linee guida, che focalizzano gli standard a livello internazionale per la diagnosi e la cura dei pazienti affetti da GCT. Queste raccomandazioni cliniche sono basate su una revisione non strutturata della letteratura mediante l'uso di Medline. Inoltre, sono state riviste anche le linee guida più recenti. Il testo che ne risulta è stato redatto da un *writing committee*, rivisto e discusso da tutti i partecipanti e approvato infine dalla commissione scientifica dell'IGG. Tutti i partecipanti dell'IGG elencati nell'appendice hanno condiviso ed accettato il lavoro finale.

Questo documento è stato pensato non solo per i clinici per avere uno schema di rapida consultazione, ma anche cercando di ricordarci quelle che possono essere le situazioni più frequenti e le deviazioni dalle procedure standard a cui ci si può trovare di fronte in questi pazienti nel corso della loro storia clinica. Un'attenzione speciale a questi aspetti cruciali è stata data nell'elaborazione del testo.

## INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO

I GCT rappresentano circa 1-1,5% di tutte le neoplasie dell'uomo, e rappresentano la neoplasia maligna più frequente nei maschi di età compresa tra i 15 e 40 anni. L'incidenza dei tumori del testicolo è di 3-6 nuovi casi all'anno per 100.000 maschi nei paesi occidentali, con un aumento di incidenza osservato negli ultimi 30 anni. Circa il 95% sono neoplasie primitive del testicolo, mentre nel 5% dei casi vi è una sede primitiva extragonadica, più frequentemente nel mediastino o nel retroperitoneo. Nel 40% dei casi si tratta di seminoma puro, mentre circa il 60% sono tumori non-seminomatosi o tumori misti.

Fattori di rischio ben definiti sono rappresentati dalla presenza di un tumore nel testicolo controlaterale o di neoplasia testicolare intraepiteliale (TIN), una storia di criptorchidismo o di testicolo ritenuto, un testicolo ipotrofico, la sindrome di Klinefelter. La presenza di infertilità o di riduzione della fertilità può avere un ruolo importante nello sviluppo di queste neoplasie ed è comunque argomento di studio. Una storia familiare di tumore testicolare tra i parenti di primo grado è stata riportata in alcuni casi.

## DIAGNOSI

Il tumore del testicolo è generalmente sospettato all'esame clinico. Un'ecografia testicolare è necessaria per confermare il sospetto clinico. La diagnosi patologica è basata sull'esame istologico del testicolo rimosso mediante orchietomia condotta per via inguinale. La biopsia intraoperatoria molto raramente è necessaria. La chirurgia con preservazione d'organo può essere un'alternativa solo in casi molto selezionati: come ad esempio in pazienti con livelli di testosterone preoperatorio normali e piccole neoplasie bilaterali sincrone senza invasione della rete testis, o tumori controlaterali metacroni, o in casi di paziente mono-orchide. Nei pazienti che esordiscono con malattia extragonadica primitiva è necessario effettuare la biopsia della lesione, con la procedura meno invasiva possibile. Nei pazienti con GCT metastatico a prognosi sfavorevole, in cui la chemioterapia deve essere iniziata il prima possibile, può rendersi necessario posticipare l'intervento di orchietomia dopo la fine del primo ciclo o al termine del programma chemioterapico. I risultati del dosaggio dei marcatori tumorali dovrebbe essere disponibile al momento dell'orchietomia e questi dovrebbero essere rivalutati dopo l'intervento tenendo conto del tempo di emivita dei marcatori stessi. Nel caso di un'asportazione radicale della neoplasia i valori di alfa fetoproteina (AFP) e di beta gonadotropina corionica umana (beta-HCG) dovrebbero ridursi entro 5-7 giorni e 1-2 giorni dopo la chirurgia, rispettivamente. La stadiazione deve essere completata con la tomografia computerizzata (TC) del torace, addome e pelvi (la TC del torace può essere sostituita da una radiografia del torace nei pazienti affetti da seminoma in I stadio).

Importante è la valutazione dei linfonodi retroperitoneali. Il criterio convenzionale di non evidenza di aumento dimensionale dei linfonodi può essere troppo generico. La sede e le dimensioni dei linfonodi deve essere valutato da radiologi esperti in modo tale da dare una più accurata definizione di normalità del retroperitoneo. Per i testicoli normalmente scesi, le aree linfonodali di metastatizzazione sono state definite da studi anatomici e chirurgici. L'area di drenaggio del testicolo sinistro e l'area para-aortica sinistra, delimitata medialmente dall'aorta, cranialmente dall'arteria renale, lateralmente dall'uretere sinistro, posteriormente dal muscolo psoas e inferiormente dall'incrocio dell'uretere con l'arteria iliaca omolaterale. Per il testicolo destro invece l'area di drenaggio è più ampia e interessa l'area para-aortica destra e l'area iliaca comune destra, includendo al suo interno la vena cava inferiore, tale area è delimitata medialmente dall'aorta, cranialmente dall'arteria renale destra, lateralmente dall'uretere destro, posteriormente dal muscolo psoas e inferiormente da una linea che passa attraverso la biforcazione iliaca comune fino all'arteria iliaca comune. Non esiste una definizione di normalità per le dimensioni di un linfonodo. La probabilità di interessamento del linfonodo aumenta con l'aumentare del diametro trasverso del linfonodo stesso. Accettando come dimensioni massime un diametro di 3 cm nelle aree di drenaggio, i falsi negativi sono pari al 9,8% ed i falsi positivi sono 46,7%.

Nella pratica clinica possiamo considerare normale una TC addomino-pelvica in cui non sia identificabile chiaramente nessun linfonodo nelle aree di drenaggio e nessuna adenopatia, di

dimensioni superiori a 1 cm, nell'intero retroperitoneo. L'analisi dello sperma dovrebbe essere sempre raccomandata in questi pazienti. La criopreservazione del seme può essere discussa con pazienti prima dell'orchietomia, e potrebbe essere eseguita dopo l'intervento in tutti quei pazienti desiderosi di paternità, in cui vi sia un significativo rischio di infertilità, prima di eseguire qualunque tipo di trattamento adiuvante (chemio e/o radioterapia).

**STADIAZIONE CLINICA** La classificazione TNM viene usata per definire lo stadio clinico di questi pazienti affetti da GCT.

*Stadio I.* Comprende tutti quei pazienti con tumore a cellule germinali senza evidenza clinica, radiologica o biumorale di malattia al di fuori del testicolo dopo orchietomia radicale. Nello stadio I con positività dei marcatori tumorali (stadio IS) sono inclusi quei pazienti con tumore testicolare senza evidenza clinica e radiologica di malattia al di fuori del testicolo, ma con persistenza di marcatori tumorali elevati (AFP e/o beta-HCG) dopo intervento radicale di orchietomia (nel seminoma puro deve essere valutata solo la beta-HCG).

*Stadio IIA.* Raggruppa tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo inferiore a 2 cm.

*Stadio IIB.* Include tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo compreso tra 2 e 5 cm.

*Stadio IIC.* è definito dalla presenza di sole metastasi linfonodali retroperitoneali e/o pelviche con diametro trasverso massimo superiore a 5 cm.

Nei pazienti con malattia metastatica nella pratica clinica viene usata la classificazione dell'IGCCCG. Questa classificazione si basa su: istologia, marcatori tumorali, sede primitiva e secondaria/e includendo anche i GCT primitivi extragonadici. Questa classificazione ci permette anche una valutazione prognostica e comprende tutti gli stadi II e III della classificazione TNM.

**NEOPLASIA TESTICOLARE INTRAEPITELIALE (TIN)** Il TIN è definito come una lesione maligna delle cellule germinali testicolari pre-invasiva ed è sinonimo di neoplasia a cellule germinali intratubulare e di carcinoma *in situ*, anche se questo ultimo appellativo non è formalmente corretto in quanto la lesione non riassume le caratteristiche di una lesione epiteliale. Il TIN è considerato il comune precursore di pressochè tutti i tipi di tumori germinali testicolari, ma la relazione fra TIN e lo sviluppo di un tumore testicolare è dibattuta. Il TIN è abitualmente diagnosticato all'esame istologico di biopsia testicolare e la diagnosi può essere supportata dall'immunoistochimica: la fosfatasi alcalina placentare è considerato un buon marcatore.

Non abbiamo informazioni sulla prevalenza dei TIN nella popolazione generale dei giovani adulti maschi, ma è stata valutata essere leggermente inferiore all'1% in Danimarca (lo stesso rischio nel corso della vita di sviluppare un tumore del testicolo nel maschio danese). Il TIN è riscontrato nello 0.5-1% dei maschi fertili, nel 2-4% dei testicoli criptorchidi, nel 5% di tutti i pazienti

con tumore testicolare controlaterale (>34% nelle gonadi atrofiche controlaterali ed età

Quasi tutte le pubblicazioni sul TIN testicolare provengono dai paesi nord europei (soprattutto scandinavi), dove l'incidenza del cancro al testicolo è maggiore più che in ogni altra parte del mondo. È ipotizzabile che anche l'incidenza e il comportamento biologico dei TIN sia diverso nelle diverse popolazioni. In accordo con questo punto, una minor incidenza di tumore controlaterale è segnalata nelle popolazioni del sud Europa: Taberner et al descrivono una incidenza di neoplasia invasiva controlaterale di circa 1%, e un recente studio prospettico segnala la non evoluzione di un tumore invasivo testicolare in 6 criptorchidi con test positivo alla immunocolorazione con fosfatasi alcalina placentare su una valutazione immunocitochimica dopo 12 anni di follow up. La biopsia

controlaterale e stata proposta contestualmente all'orchifuniculectomia per valutare la presenza del TIN. La bassa incidenza del TIN nella popolazione del sud Europa e le morbilità della biopsia chirurgica (edema, ematoma, infezione) non e a favore di questa procedura in questi paesi (Italia compresa). Gli scandinavi riferiscono di una probabilità di sviluppare tumore testicolare invasivo nel 70% a 7anni nei pazienti con TIN e suggeriscono la biopsia controlaterale in pazienti ben informati e motivati che sono ad alto rischio di sviluppare TIN controlaterale. Quando il TIN viene riscontrato occasionalmente nel corso di indagini per altro motivo (es.infertilita), l'orchiectomia sembra essere la scelta migliore, se il testicolo controlaterale e normale, allo scopo diconservare la fertilità che può essere compromessa da una terapia radiante.

Quando il TIN e diagnosticato nel testicolo controlaterale al momento della orchifuniculectomia per tumore si presentano 3 possibili scelte terapeutiche: orchiectomia e radioterapia (18-20 Gy in singole frazioni di 2 Gy, 5 volte la settimana) offrono un trattamento completo del TIN, ma entrambe compromettono la fertilità, mentre la sorveglianza e una buona opzione nei pazienti che hanno un proposito di procreazione e una buona spermatogenesi residua o almeno sufficiente per una inseminazione assistita. In questi casi un programmadi controlli ogni 3 mesi con ecografia scrotale sembra essere ragionevole. Nel caso del persistere del TIN, i pazienti dovrebbero essere trattati come descritto precedentemente.

### **SEMINOMA STADIO I**

La prognosi di questo stadio e ottima, con un tasso di sopravvivenza malattia-specifica del prossimo al 100%. Le tre opzioni terapeutiche a nostra disposizione dopo l'orchiectomia sono: sorveglianza, radioterapia e chemioterapia.

### **SORVEGLIANZA**

Nel 15-20% dei pazienti con seminoma stadio I sono presentidelle metastasi subcliniche, generalmente localizzate a livello retroperitoneale. Una politica di sola osservazione ( *wait and see* ) ci permette di evitare un sovra-trattamento nell'80% dei casi, tuttaviae necessario un follow-up molto lungo, stressante e costoso. Una metanalisi retrospettiva su pazienti sottoposti a sola sorveglianza, ha permesso di identificare le dimensioni del tumore (> 4 cm) e l'invasione della rete testis come fattori di rischio per la comparsa di recidive. Il rischio di ripresa di malattia e 3-4 volte maggiore quando sono presenti entrambi i fattori. Ciononostante anche pazienti con nessun fattore di rischio (quindi a basso rischio di ripresa) hanno un tasso di recidiva a 5 anni del 6-12%.

**RADIOTERAPIA** La radioterapia adiuvante sulle stazioni linfonodali para-aortiche ed iliache omolaterali (campo a emi-ipsilon rovesciato o dog-leg, acronimo: DL) e stata la terapia standard negli ultimi 60 anni. Con questa tecnica il rischio di ripresa di malattia e dell'1-3%, e il tasso di sopravvivenza globale e del 99-100%. Questo trattamento storico ed efficace e tuttavia associato ad una tossicità gonadica e al rischio di sviluppare neoplasie secondarie non germinali. Huddart e Zagarshanno riportato un aumentato rischio di malattie cardiovascolari associato alla radioterapia infradiaframmatica, ma in uno studio molto più recente, in cui e stato valutato un numero molto più elevato di pazienti e con un follow-up molto più lungo, questo rischio e stato evidenziato solo in quei pazienti sottoposti ad irradiazione del mediastino.

Sulla scorta di un grande studio randomizzato del Medical Research Council (MRC), Fossa e altri autori raccomandano la radioterapia sulle sole stazioni linfonodali para-aortiche (PA) cometrattamento standard nei pazienti con seminoma del testicolo in stadio I, con tumore T1-T2 e un normale drenaggio linfatico (quest'ultimo potrebbe essere alterato in presenza di pregresso intervento chirurgico per ernia inguinale, per orchidopessi o qualunque chirurgia sullo scroto).

La radioterapia limitata ai soli linfonodi para-aortici e associata ad una minore tossicità ematologica, gastrointestinale e gonadica, ma con un rischio maggiore di ripresa pelvica della malattia: ciononostante la DFS a 3 anni e del 96% nel braccio con irradiazione delle sole stazioni linfonodali para-aortiche contro un 96,6% nel braccio con irradiazione delle stazioni linfonodali para-aortiche e iliache omolaterali dopo il trattamento della recidiva pelvica.

In base a questo il follow-up di questi pazienti deve essere modificato. Uno studio multicentrico randomizzato del MRC/EORTC ha confrontato due schemi di radioterapia: 20Gy versus 30 Gy (in entrambi i bracci erano inclusi sia PA sia DL), senza evidenza di differenze significative per quanto riguarda la percentuale di recidiva: 10 e 11 recidive su 625 pazienti trattati, con solo una morte per malattia. Inoltre negli ultimi 20 anni le tecniche di radioterapia sono notevolmente evolute, la dose totale e i volumi di irradiazione sono stati ridotti per cui ci si aspetta una netta riduzione della tossicità tardiva nel futuro.

**CHEMIOTERAPIA** Uno studio randomizzato dal MRC/EORTC ha confrontato la radioterapia con un unico ciclo di chemioterapia con carboplatino AUC 7. La sopravvivenza globale a 3 anni è stata del 94,8% nel braccio con chemioterapia vs 95.9% nel braccio con radioterapia ad un follow-up mediano di 4 anni. Il tempo complessivo di trattamento è stato ridotto, con una tossicità acuta soggettiva minore e un'inaspettata riduzione dell'incidenza di tumori a cellule germinali nel testicolo controlaterale.

Tuttavia è ancora presto, sulla base di questi dati, per poter dare delle raccomandazioni certe da seguire nell'apratica clinica. Aparicio ha recentemente proposto un modello basato sulla presenza di alcuni fattori di rischio: due cicli con carboplatino AUC 7 nei pazienti ad alto rischio (dimensioni del tumore > 4 cm e/o invasione della rete testis) o sorveglianza in assenza di fattori prognostici negativi. Con un follow-up mediano di 36 mesi, il tasso di recidiva totale era del 3% e 6% rispettivamente nei pazienti trattati e sottoposti a sorveglianza. Il tasso stimato di sopravvivenza a 5 anni è del 100%. Tuttavia, gli autori hanno riportato un 9% di recidive tra quei pazienti con invasione della rete testis ed un 6% tra quelli invece con entrambi i fattori di rischio. Tradizionalmente, la radioterapia (RT su PA 20 Gy/10 fr) rappresenta il trattamento di scelta. Il volume da irradiare deve essere esteso ai linfonodi iliaci omolaterali (DL) in tutti quei pazienti con tumore del testicolo destro e in quelli in cui è possibile vi sia un'alterazione del drenaggio linfatico. La sorveglianza e la chemioterapia sono scelte alternative nei pazienti che non possono essere sottoposti alla radioterapia (ad esempio per pregressa radioterapia, rene a ferro di cavallo, malattia infiammatoria cronica intestinale).

Nei pazienti a basso rischio, che possono essere disposti a seguire un programma di follow-up adeguato, può essere proposta la sorveglianza.

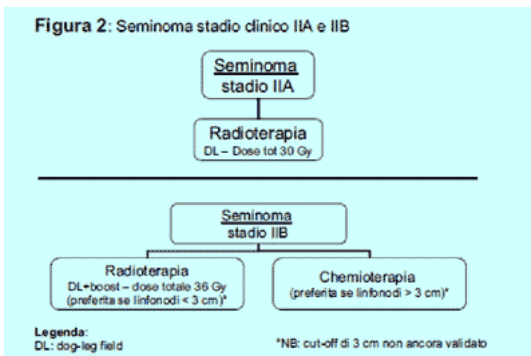
La chemioterapia, con carboplatino AUC 7 (uno o due cicli), potrebbe essere considerata in quei pazienti con fattori di rischio, ma la tossicità ed i risultati dello studio MRC/EORTC necessitano di conferma dei dati a lungo termine. È inoltre importante che l'anatomopatologo dia informazioni riguardanti le dimensioni del tumore (> 4cm) e/o sulla presenza di invasione della rete testis. Questa informazione permette infatti di eseguire un trattamento specifico sulla base della presenza di fattori di rischio per i pazienti affetti da seminoma in stadio I. Per di più il significato prognostico dell'invasione vascolare nel seminoma puro non è ancora stato definito. Nella scelta terapeutica, i vantaggi e svantaggi dei tre approcci terapeutici (sorveglianza, radioterapia e chemioterapia) devono essere discussi con ogni paziente, considerando l'accessibilità al centro per il trattamento, la possibilità di avere un'adeguata strategia di follow-up senza peraltro dimenticare gli aspetti psicologici correlati (figura 1).



## SEMINOMA STADIO IIA/B *Stadio IIA*

Il trattamento standard del seminoma in stadio IIA e la radioterapia: 30 Gy sulle stazioni linfonodali para-aortiche ed iliache omolaterali (DL). Questa tecnica porta ad una sopravvivenza libera da malattia a 6 anni pari al 95%, mentre la sopravvivenza globale è vicino al 100%.

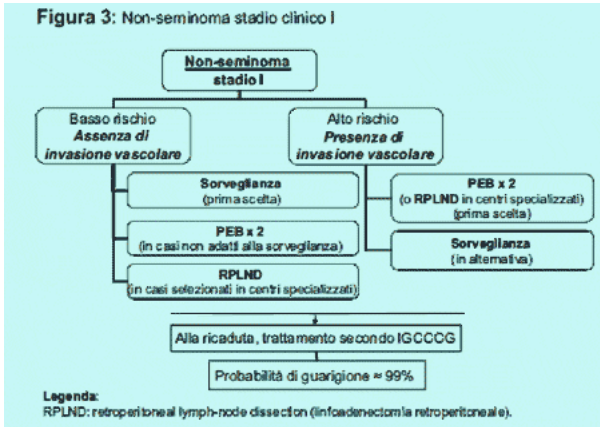
*Stadio IIB* La radioterapia (30 Gy campo DL con boost fino a 36-38 Gy) in questo stadio determina un tasso libero da malattia a 6 anni del 89%<sup>39</sup>. Una valida alternativa è rappresentato da 3 cicli di cisplatino, etoposide e bleomicina (PEB) o 4 cicli di cisplatino ed etoposide (PE), soprattutto nei pazienti con pacchetti adenopatici o linfonodi localizzati in vicinanza del rene, sebbene la tossicità acuta possa essere peggiore che con la sola radioterapia. Uno studio retrospettivo condotto su 59 pazienti ha evidenziato un tasso di recidiva significativo dopo radioterapia, soprattutto nei pazienti con tumore di dimensioni > 3 cm. Questo dato necessita tuttavia di studi di conferma in studi clinici prospettici. Nella figura 2 si può vedere un diagramma di flusso che riassume le opzioni terapeutiche nei pazienti con seminoma in stadio IIA/B.



La prognosi dei pazienti con non-seminoma stadio I è eccellente, con una sopravvivenza globale di circa il 99%. In questi casi, la tollerabilità e gli effetti collaterali delle terapie e non i risultati clinici sono il principale argomento di interesse. L'identificazione di fattori prognostici ha permesso di sviluppare trattamenti selettivi in accordo con le classi di rischio: la chirurgia e la chemioterapia sono prese in considerazione nei pazienti ad alto rischio di sviluppare metastasi, mentre la sorveglianza è la principale scelta nei pazienti a basso rischio. Fino al 30% dei pazienti in stadio clinico I hanno metastasi sub-cliniche. Circa i due terzi di queste sono nel retroperitoneo. Nelle serie di pazienti trattati sia con chirurgia sia con terapia medica sono stati identificati fattori di rischio per le metastasi occulte. Il principale fattore predittivo di ricaduta nel non-seminoma stadio clinico I è la presenza di invasione vascolare (sia linfatica che venosa) di cellule tumorali nel tumore primitivo o nelle adiacenze. Altri fattori identificati sono: la percentuale o il volume di carcinoma embrionario nel tumore primitivo, l'elevata espressione di Kki-67 misurata con MIB-1 e, con minor evidenza, la presenza di tumore del sacco vitellino.

## NON-SEMINOMA STADIO I

I referti patologici dovrebbero indicare la presenza della invasione vascolare, la percentuale dei vari tipi istologici e l'estensione della malattia. Queste informazioni possono permettere un trattamento adattato sul rischio, che è il trattamento di prima scelta per questa categoria di pazienti. La stratificazione più semplice del rischio si basa sulla invasione vascolare (figura 3)



La sorveglianza può essere adottata come prima scelta. Con questo approccio, il 78-86% dei pazienti non necessita di ulteriore trattamento dopo l'orchietomia. Se un paziente in sorveglianza ricade, la chemioterapia ha un tasso di cura che tende al 100%. In circostanze non compatibili con la sorveglianza, sono suggeriti 2 cicli di chemioterapia PEB, mentre la linfadenectomia retroperitoneale (RPLND) è una alternativa di scelta in centri con elevata esperienza (figura 3). La percentuale di metastasi attese è del 20%. Questo implica che il 78-86% dei pazienti in stadio clinico I a basso rischio può subire un trattamento non necessario. Nel caso della chirurgia, le metastasi attese sono meno del 15%, e un ulteriore 5% può ricadere fuori dall'addome durante il follow up. Pertanto i principali vantaggi della chirurgia sono, se gli effetti collaterali sono limitati, la stadiazione patologica del retroperitoneo e un follow up più semplificato, poiché le sedi più frequenti di ricaduta sono il parenchima polmonare e i linfonodi sovraclavari con una frequente elevazione dei marcatori tumorali. La chemioterapia adiuvante con 2 cicli di trattamento standard basata sul cisplatino o la RPLND sono le possibili strategie considerate, mentre la sorveglianza rappresenta solo una alternativa (figura 3). Nel caso della chemioterapia, è atteso un 2-3% di ricadute. Il salvataggio dei pazienti ricaduti è difficile. Nel caso della chirurgia, le metastasi linfonodali sono attese nel 35% dei casi e un ulteriore 15% può ricadere fuori dall'addome al follow-up. Il trattamento delle metastasi linfonodali accertate con la chirurgia è discusso in seguito.

L'80% delle ricadute avviene nei primi 12 mesi di follow-up, il 12% durante il secondo anno e un 6% durante il 3 anno, scendendo al 1% durante il 4 e 5 anno, occasionalmente anche più tardive. Circa il 35% dei pazienti ricaduti ha valori dei marcatori tumorali nella norma. Se la RPLND è eseguita senza la stratificazione del rischio, circa il 20% dei pazienti presenta metastasi linfonodali

retroperitoneali. Se non si trovano metastasi retroperitoneali alla RPLND, circa il 10% di questi pazienti avrà una ricaduta a distanza.

#### *Tossicità del trattamento per lo stadio clinico I*

**Sorveglianza** . I pazienti devono essere sottoposti ad un follow-up stretto e questo potrebbe indurre problemi psicologici in alcuni di loro, con il rischio che non siano seguite scrupolosamente le visite di controllo. Alla ricaduta, i pazienti devono sottoporsi necessariamente a più terapie, eventualmente a più chirurgie, di quanto avrebbero richiesto se fossero stati sottoposti a trattamento immediato dopo orchietomia. Tuttavia questa scelta evita un trattamento non necessario ai pazienti non portatori di metastasi. I pazienti che dovranno essere sottoposti a chirurgia retroperitoneale post-chemioterapia correranno un rischio maggiore di perdere l'eiaculazione di quelli trattati con RPLND primaria. L'eiaculazione potrebbe essere maggiore nelle serie di pazienti sottoposti a sorveglianza rispetto alla chirurgia. Gli effetti a lungo termine della chemioterapia sono discussi successivamente.

**RPLND** . La percentuale di morbilità a seguito di chirurgia del retroperitoneo è bassa, ma non assente. La mortalità è occasionale e comunque molto inferiore alla chirurgia generale addominale. La necessità di re-interventi per qualsiasi causa di complicanza acuta chirurgica è inferiore al 1% in centri specializzati con elevata esperienza. La perdita dell'eiaculazione anterograda in corso di chirurgia nerve sparing avviene nel 1-2%. La necessità di un follow-up rimane, ma i programmi sono più semplici, anche se i pazienti con ripresa di malattia necessiteranno di più cicli di chemioterapia rispetto ad un setting adiuvante (3 invece di 2). Tuttavia la chemioterapia non è necessaria e evitata nella maggior parte dei casi.

**Chemioterapia adiuvante**. Circa il 50% dei pazienti ad alto rischio riceve una terapia non necessaria. Sebbene solitamente ben tollerata, una tossicità severa è stata riportata già dopo 1 o 2 cicli di chemioterapia. La tossicità a lungo termine, che include l'incidenza di malattie cardiovascolari, di sindromi metaboliche, di sindromi da deficit gonadico e di seconde neoplasie, è attualmente materia di interesse. La percentuale di ricaduta dopo chemioterapia adiuvante è molto bassa. Le ricadute includono le malattie chemio-resistenti e sono difficili da recuperare.

Le ricadute tardive di teratoma, che tende a crescere di volume, richiedono comunque una chirurgia radicale e un follow-up lungo. **NON-SEMINOMA STADIO CLINICO I CON MARKER POSITIVI** Questi pazienti hanno malattia metastatica, spesso disseminata e sono trattati con chemioterapia a pieno dosaggio in accordo con la propria categoria di rischio. La RPLND rappresenta una seconda possibilità per quei pazienti che non desiderano ricevere chemioterapia. L'esplorazione chirurgica del retroperitoneo garantisce una più accurata stadiazione, in quanto con la RPLND è stato riscontrato che più dell'85% di questi pazienti avevano metastasi retroperitoneali. I pazienti con malattia esclusivamente retroperitoneale e conseguente normale dimezzamento dei marcatori tumorali potrebbero evitare la chemioterapia (entrando in sorveglianza) o ricevere chemioterapia adiuvante con soli due cicli.

#### **NON-SEMINOMA STADIO CLINICO IIA/B**

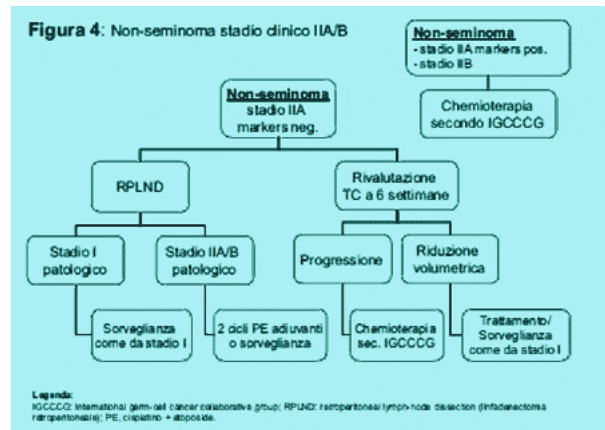
In circa il 98% di questi pazienti è attesa la guarigione. *Non seminoma stadio IIA con marcatori negativi*

La condizione clinica del paziente con non-seminoma stadio IIA con marcatori negativi è definita come l'evidenza radiologica di malattia retroperitoneale con diametro trasverso massimo marcatori tumorali devono essere normali o in regolare normalizzazione secondo gli attesi tempi di dimezzamento. Due opzioni principali devono essere prese in considerazione (figura 4): **RPLND**. Dal 10 a più del 40 % di questi pazienti vi è riscontro di linfonodi negativi alla Chirurgia. Questo gruppo può così evitare ulteriori inutili terapie mantenendo il rischio di ricaduta dei pazienti allo stadio I patologico a circa il 10%. Di seguito viene discussa la condotta nel caso di metastasi retroperitoneali accertate chirurgicamente. La RPLND laparoscopica è una procedura prevalentemente



riconosciuta per la stadiazione e qualora si verificasse la presenza di linfonodi positivi, e in genere suggerita la somministrazione di due cicli di chemioterapia adiuvante.

*Rivalutazione a breve termine*. Poichè può non essere possibile individuare il paziente realmente metastatico, è stato raccomandato un periodo di 6 settimane di attesa prima di ripetere la stadiazione con TC e dosaggio dei marcatori. In caso di incremento volumetrico dei linfonodi o positivizzazione dei marcatori viene intrapresa una terapia sistemica, mentre in caso di decremento o stazionarietà con marcatori normali i pazienti possono essere assimilati a quelli della categoria del I stadio clinico. Infine, alcuni autori propongono la biopsia con ago sottile e chemioterapia (3 cicli di PEB seguiti dalla chirurgia in caso di massa residua) in presenza di tumore attivo. Questa procedura è tecnicamente difficile e può associarsi a falsi negativi. Pertanto questa non può essere una prima scelta secondo il consenso in questo documento. La RPLND laparoscopica può essere eseguita in centri con elevata esperienza, tenendo conto delle raccomandazioni già menzionate.



La condizione clinica di non seminoma stadio IIA con marcatori positivi e definita dall'evidenza radiologica di malattia retroperitoneale con diametro trasverso massimo inferiore a 2 cm e valori dei marcatori tumorali persistentemente elevati dopo orchietomia. La condizione clinica di non seminoma stadio IIB è definita dall'evidenza radiologica di malattia retroperitoneale con diametro trasverso compreso tra 2 e 5 cm. Entrambi gli stadi sono associati a malattia metastatica. Questi pazienti dopo orchietomia sono candidati a 3 o 4 cicli di PEB a seconda della classificazione IGCCCG. A 3-4 settimane dal termine della chemioterapia viene eseguita una ristadiatura completa. Dovrebbe venire eseguita la determinazione dei valori dei marcatori AFP, beta HCG e LDH insieme a TC torace e addome. Le immagini TC devono essere visionate e discusse insieme da radiologi e clinici (oncologi medici e chirurghi) e paragonate alle immagini antecedenti il trattamento al fine di stabilire con correttezza quale sia stata la risposta al trattamento. I marcatori tumorali dovrebbero normalizzarsi dopo la chemioterapia. In quei rari pazienti con valori elevati di marcatori viene somministrata chemioterapia di salvataggio, mentre i pazienti con marcatori con valori borderline vengono tenuti sotto sorveglianza. Una remissione clinica completa è considerata nei casi di non evidenza di malattia misurabile e marcatori negativi. In questo caso il paziente è candidato alla sola osservazione. In caso di massa residua e marcatori normalizzati è obbligatoria l'asportazione chirurgica con RPLND.

*Nonseminoma stadio II patologico*

Dopo la chirurgia del retroperitoneo ci si aspetta una negativizzazione dei marcatori tumorali. Negli stadi I marcatori positivi, dopo la RPLND, i marcatori sono attesi normalizzati secondo i tempi di dimezzamento. Se questo non avviene, è segno di persistenza malattia metastasica e questi pazienti necessitano quindi di una terapia sistemica seguendo la classificazione IGCCCG. Attualmente, attendersi una malattia retroperitoneale importante alla RPLND primaria nei casi non seminoma a basso stadio e una evenienza rara. In questi casi (pN3 o malattia patologica IIC), la chemioterapia adiuvante alla RPLND dovrebbe essere programmata. Nei casi con piccole metastasi linfonodali (stadio patologico IIA/B) sono possibili due opzioni:

*Sola osservazione* . Circa il 70% di questi pazienti sono curati con la sola chirurgia. I pazienti che ricadono sono trattati con la chemioterapia sistemica. Questa strategia è possibile in pazienti adeguatamente informati e che accettano un piano di follow-up stretto per monitorare il rischio di ricaduta. Scegliendo questa strategia si può risparmiare ai pazienti un trattamento non necessario e potenzialmente tossico.

*Chemioterapia adiuvante*. Due cicli di chemioterapia standard a base di cisplatino-etoposide rappresentano il trattamento di scelta. I pazienti, poco idonei ad un programma di follow up, sono candidati al trattamento adiuvante. Questa strategia evita i controlli serrati e la necessita di più chemioterapia per il 30% dei pazienti per i quali è attesa la ricaduta (figura 4).

**MALATTIA AVANZATA**

Tutti i pazienti con malattia metastatica con stadio TNM possono essere classificati in base ai criteri della classificazione internazionale IGCCCG, basata sui fattori prognostici per il tumore del testicolo metastatico (Tabella 1), e suddivisi in tre categorie IGCCCG a prognosi 'buona', 'intermedia' o 'sfavorevole'.

Tabella 1: Classificazione prognostica internazionale delle neoplasie germinali del testicolo metastatiche ( IGCCCG 1997)

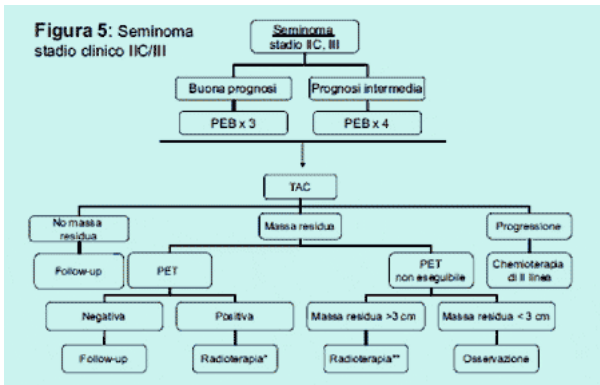
Buona Prognosi	
<p><b>Non seminoma:</b> criteri (tutti inclusi) primitività testicolare o retro peritoneale, "bassi valori" dei markers e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari (es. fegato, sistema nervoso centrale, ossa, intestino etc)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 89%</li> <li>Sopravvivenza globale a 5 anni: 92%</li> <li>"Bassi valori" dei markers:</li> <li>AFP &lt; 1.000 ng/ml beta-HCG &lt; 1.000 ng/ml (5.000 UI/L) e LDH &lt; 1.5 volte il limite superiore della norma.</li> </ul>
<p><b>Seminoma:</b> criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività AFP normale, qualsiasi valore di beta-HCG e LDH e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 82%</li> <li>Sopravvivenza globale a 5 anni: 86%</li> </ul>

Prognosi intermedia	
<p><b>Non seminoma:</b> criteri (tutti inclusi) primitività testicolare o retro peritoneale, valori intermedi di markers e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 41%</li> <li>Sopravvivenza globale a 5 anni: 46%*</li> <li>Bassi valori" dei markers: AFP &lt; 10000 ng/ml beta-HCG &lt; 10000 ng/ml (&gt;50000 UI/L) e LDH &gt; 10 volte il limite superiore della norma.</li> </ul>
<p><b>Seminoma:</b> criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività metastasi viscerali extrapolmonari AFP normale, qualsiasi valore di beta-HCG qualsiasi valore di LDH</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 67%</li> <li>Sopravvivenza globale a 5 anni: 72%</li> </ul>

Cattiva Prognosi	
<p><b>Non seminoma:</b> criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività testicolare o retro peritoneale, valori alti di markers e presenza di metastasi viscerali extrapolmonari.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 41%</li> </ul>

Legenda:IGCCCG: International germ cell cancer collaborative group. AFP: alfafetoproteina; beta- HCG : beta gonaotropina corionica umana

Nei pazienti con seminoma stadio IIC, la chemioterapia di prima linea rappresenta il trattamento di scelta a causa dell'elevato rischio di ricaduta di circa il 20 -30% dopo radioterapia soltanto e elevato rischio di effetti collaterali dopo tale trattamento. La terapia standard dei pazienti con seminoma avanzato consiste in tre o quattro cicli di PEB nei pazienti con prognosi 'buona' o "intermedia" (criteri IGCCCG), rispettivamente (Figura 5).



Anche il trattamento di prima linea di scelta dei nonseminomi metastatici e tre o quattro cicli di PEB a seconda della classificazione IGCCCG (Tabella 1). Per i pazienti con una "buona prognosi" in base alla classificazione IGCCCG, il trattamento standard consiste in tre cicli di PEB o, nei casi in cui la bleomicina e controindicata, quattro cicli di PE. Per i pazienti con prognosi "intermedia" o "sfavorevole", il trattamento standard consiste in quattro cicli di PEB. Quattro cicli di PEI (cisplatino, etoposide, ifosfamide) presentano la medesima efficacia ma sono più tossici e sono seguiti da sterilità definitiva; questi possono comunque essere presi in considerazione quando la bleomicina è controindicata in pazienti a prognosi intermedia o sfavorevole sterili o in coloro che hanno effettuato la criopreservazione del seme. Quando si somministrano 4 PEB, le ultime due dosi di bleomicina solitamente vengono omesse (si arriva fino a 10 dosi totali di bleomicina) in caso di presenza di masse polmonari che richiedono chirurgia, allo scopo di ridurre il rischio di complicazioni post-chirurgiche respiratorie. Il PEB somministrato in 5 giorni rimane il trattamento standard quando si somministrano quattro cicli, mentre in caso di tre cicli, il PEB in 3 giorni (cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> giorni 1-2, etoposide 165 mg/m<sup>2</sup> giorni 1-3, e bleomicina giorni , rappresenta un'alternativa. Il numero di cicli di chemioterapia viene sempre stabilito prima dell'inizio della stessa in base alla classificazione prognostica, e non durante il trattamento (esclusi aggiustamenti di dose per

tossicità). In ogni caso, più di 4 cicli di PEB non sono mai giustificati.

Non esistono raccomandazioni generali per eventuali modificazioni del trattamento in casi con condizioni generali scadute (Performance status Karnofsky 100 ng/mL o beta- HCG >100 IU). Pazienti con tutti e tre questi fattori formano un gruppo a prognosi particolarmente sfavorevole, con nessuno dei pazienti sopravvissuto a 3 anni dalla ricaduta<sup>76</sup>. Un progetto internazionale stabilirà un database di pazienti con GCT ricaduti dopo chemioterapia di prima linea basata sul cisplatino per consentire l'identificazione di fattori prognostici per i trattamenti di salvataggio nei pazienti alla prima ricaduta. Tale database dovrebbe includere tanti casi quanti disponibili dai maggiori centri specializzati negli Stati Uniti e in Europa allo scopo di definire uno score prognostico internazionale validato per i fattori prognostici per il trattamento di salvataggio dei GCT alla prima ricaduta.

I regimi standard per la malattia ricaduta sono: quattro cicli di PEI/VIP (cisplatino, etoposide, ifosfamide), quattro cicli di VeiP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino), o quattro cicli di TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino). La chemioterapia ad alte dosi (HDCT) è stata largamente investigata nei GCT. Dopo la prima ricaduta, i risultati della HDCT rimangono controversi, cosicché la HDCT non è raccomandata al di fuori di studi clinici in seconda linea. In terza o successive linee di trattamento e in pazienti con GCT cisplatino-refrattario non è possibile fornire una raccomandazione di grado elevato.., Due cicli di alte dosi di carboplatino ed etoposide (tandem HDCT) rappresentano una possibile opzione, capace di indurre remissioni a lungo termine ottenute nel 45% di questi pazienti, escludendo pazienti con nonseminoma primitivo del mediastino e pazienti con malattia in progressione durante l'ultimo trattamento basato sul cisplatino (refrattarietà assoluta al cisplatino), mentre una singola corsa di HDCT dopo 3-4 cicli di un regime a dosi convenzionali non ha mostrato attività significativa in questi pazienti. Nei tumori primitivi extragonadici, la HDCT ha mostrato efficacia nei tumori primitivi del retroperitoneo ma non nei nonseminomi primitivi del mediastino.

Nei pazienti non candidabili ad un trattamento intensificato è possibile ricorrere a schemi di trattamento con la combinazione di 2-3 farmaci che includono farmaci nuovi quali la gemcitabina, i taxani e l'oxaliplatino, ma possono prevedere anche il reimpiego del cisplatino. La prognosi dei pazienti con GCT con refrattarietà assoluta al cisplatino e particolarmente severa e i regimi chemioterapici basati sul cisplatino inducono remissioni complete e durature in meno del 5% dei casi. In questi pazienti, gli studi clinici hanno testato i nuovi agenti chemioterapici precedentemente citati. Per pazienti con buon performance status e adeguata riserva midollare, regimi di combinazione con due o tre di questi farmaci (esempio gemcitabina e oxaliplatino) dovrebbero essere suggeriti poiché almeno una piccola parte di questi pazienti (5-15%) può ottenere ancora remissioni durature. Lesioni tumorali residue dopo chemioterapia di salvataggio dovrebbero sempre essere resecate entro 4-6 settimane dopo la normalizzazione dei markers o al momento dell'ottenimento del plateau dei marcatori. In caso di progressione dei marcatori dopo trattamento di salvataggio e mancanza di ulteriori valide opzioni chemioterapiche, la resezione chirurgica delle masse tumorali dovrebbe essere considerata se una resezione completa di tutte le lesioni è considerata fattibile (si può ottenere fino a circa il 25% di sopravvivenze a lungo termine).

## **FOLLOW-UP**

Non sono disponibili linee guida circa l'ottimale strategia di follow-up per pazienti con GCT. La durata e intensità dei programmi di follow-up dovrebbe dipendere da istologia del tumore primitivo, gruppo prognostico e siti di malattia, terapie somministrate e rischio di ricaduta/progressione. A seconda di tali fattori, i clinici dovrebbero considerare i seguenti aspetti:

- le ricadute da seminoma sono meno frequenti di quelle da non-seminoma, ma tendono a rendersi evidenti in un periodo più lungo di follow-up dal termine del trattamento;
- in caso di malattia avanzata a prognosi intermedia o sfavorevole, è ragionevole considerare una sorveglianza intensiva allo scopo di individuare per tempo eventuali ricadute;

- quasi tutti i casi di ricaduta avvengono nei primi due anni di follow-up, ma possono occorrere anche successivamente, per cui, la sorveglianza dovrebbe essere intensiva nei primi due anni, ma il follow-up dovrebbe poi essere proseguito annualmente anche superati i cinque anni di follow-up; - dopo linfadenectomia retroperitoneale, le ricadute addominali tardive sono rare e il torace rappresenta la principale sede di ricaduta; se la linfadenectomia retroperitoneale viene effettuata senza ulteriori trattamenti, quasi tutte le ricadute avvengono nei primi due anni, mentre le ricadute tardive avvengono molto raramente; - la TC del torace ha un valore predittivo superiore alla radiografia del torace - un tumore testicolare controlaterale e atteso in non oltre 1.5% dei pazienti nel nostro paese, ciononostante tale rischio dovrebbe essere monitorato in tutti i pazienti anche dopo 5 anni di follow-up, specie nei pazienti con testicolo superstito ipoplasico; - gli effetti collaterali a lungo termine delle terapie hanno ricevuto grande attenzione negli ultimi anni (secondi tumori, malattie cardiovascolari e renali, disturbi uditivi, sindrome metabolica e disfunzioni gonadiche); il monitoraggio e la prevenzione di queste specifiche complicanze a lungo termine dovrebbe essere parte della gestione del follow-up di questi pazienti;

## **ADDENDUM**

### **TUMORI NON GERMINALI**

I tumori non germinali costituiscono circa il 5% di tutte le neoplasie testicolari e comprendono una grande varietà di quadri neoplastici, in relazione al tessuto di origine. Il tumore a cellule di Leydig, spesso produce ormoni della sfera sessuale e può essere responsabile di fenomeni di pseudopubertà precoce nell'infanzia e di ginecomastia nell'adulto; meno del 10% metastatizza, ma di solito è impossibile distinguere su base istologica le forme benigne da quelle maligne. Le altre neoplasie dello stroma gonadico sono rappresentate dai tumori delle cellule di Sertoli, della granulosa e della teca, variamente combinati fra di loro; essi producono ormoni steroidei che possono causare femminilizzazione con atrofia degli organi genitali maschili e, nel 10% dei casi, assumono un decorso clinico maligno, con metastatizzazione a distanza.

I tumori non epiteliali osservabili con maggior frequenza a livello testicolare sono i linfomi maligni che possono essere primitivi - in questo caso si tratta, di regola, di linfomi non Hodgkin - oppure espressione di localizzazioni secondarie della malattia sistemica. Spesso bilaterali, presentano un quadro istopatologico che può creare confusioni con il seminoma e il carcinoma embrionale, per cui la diagnosi corretta può essere raggiunta solo attraverso un esame istologico accurato.

### **DIAGNOSI E TRATTAMENTO**

I tumori non germinali si manifestano con una tumefazione intratesticolare apprezzabile molto spesso solo con l'ecografia. La diagnosi è intraoperatoria e non sempre è necessario eseguire una orchifunicolectomia radicale. La organ-sparing surgery è stata di recente proposta nella terapia delle neoformazioni del testicolo, tuttavia ancora non esiste un consenso sulle sue indicazioni. Pertanto, è indicata una stadiazione completa anche per i tumori di natura incerta fra benigna e maligna: Ecografia testicolare bilaterale, AFP e beta-HCG e profilo ormonale: LH, FSH, 17-betaestradiolo e testosterone plasmatico; utile anche può risultare lo spermioγραμμα per valutare lo stato di fertilità del paziente. Per quanto riguarda i linfomi, dopo l'orchietomia e gli esami di stadiazione, il trattamento sarà quello impiegato nelle forme extralinfonodali. Negli altri casi, la linfadenectomia retroperitoneale rappresenta l'opzione terapeutica principale, da adottare sicuramente nelle forme con istologia maligna o in presenza di adenopatie sospette, mentre la sua utilità profilattica nei casi a basso potenziale di malignità con staging clinico negativo è tuttora oggetto di discussione.