



**OSPEDALE SANDRO PERTINI**

**Dott. Egidio Sesti**  
**Direttore Generale ff**

# **LA CHIRURGIA UROLOGICA ROMANA 2010**

**VIII Corso di Aggiornamento  
in Chirurgia Urologica  
Corso Teorico-Pratico per Medici e Infermieri**

**Presidente**  
**Prof. A. Panucci**  
**Direttore**  
**Prof. M. Schiavone**

# LA CHIRURGIA UROLOGICA ROMANA 2010

VIII CORSO DI AGGIORNAMENTO IN CHIRURGIA UROLOGICA

II SESSIONE

Lezione Magistrale  
Moderatore: A. Panucci

## TUMORI DEL TESTICOLO

*Pier Francesco Bassi*

# TUMORI DEL TESTICOLO

## secondo 'evidence based medicine'

**P.F. BASSI**

Direttore Clinica Urologica  
Università Cattolica S. Cuore  
Policlinico Gemelli, Roma



# EPIDEMIOLOGIA

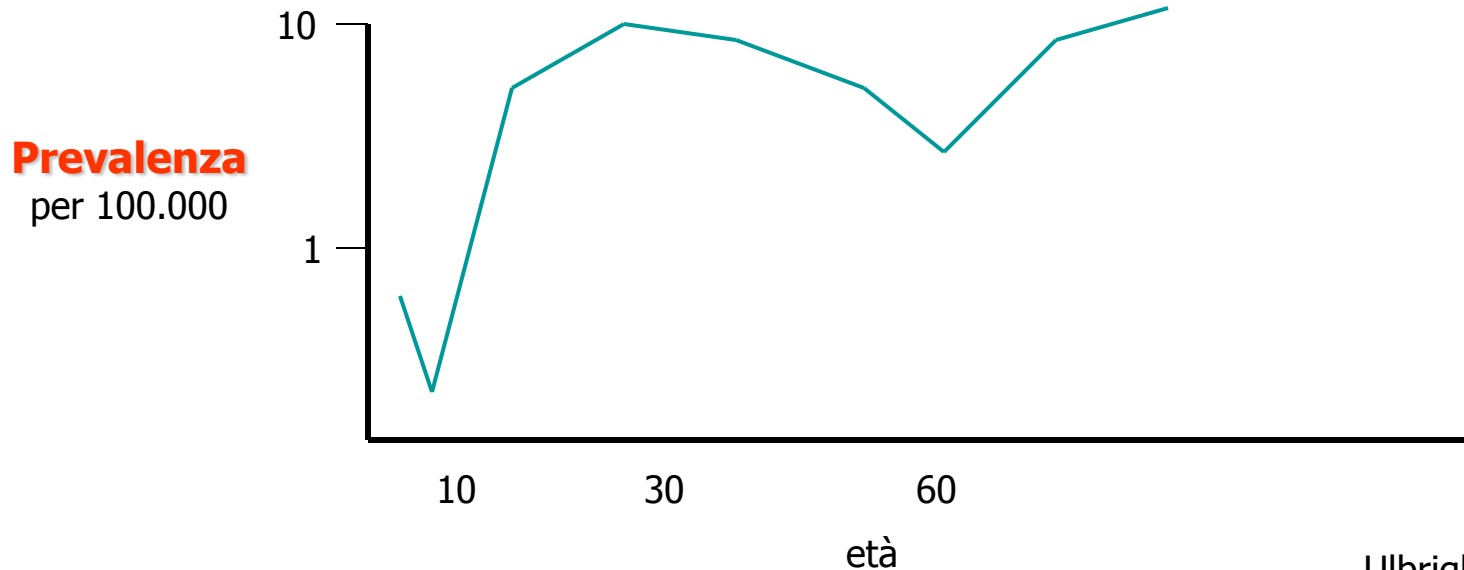
**1,5% dei tumori maschili**

**5% dei tumori urologici**

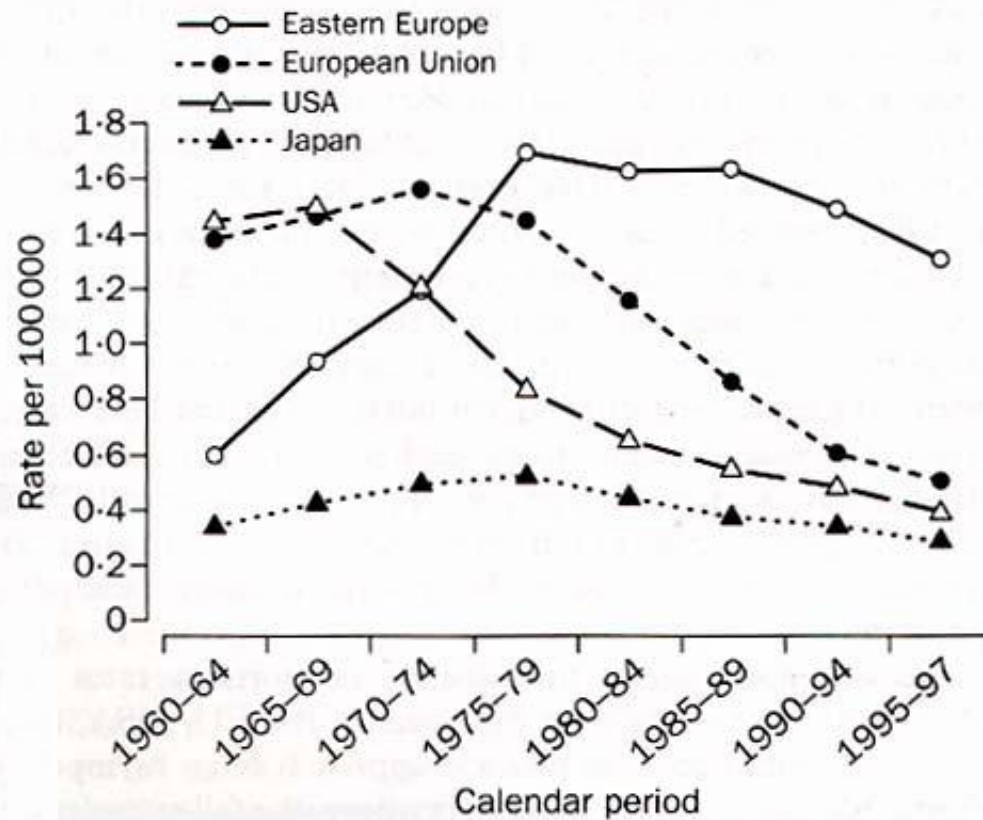
- Incidenza 3-5: 100.000
- Incidenza annua in aumento 2% anno
- Bianchi/neri 5:1
- Popolazioni scandinave ↑↑↑
- Tumore controlaterale 3-5 %

# TUMORI GERMINALI DEL TESTICOLO

- **Malattia potenzialmente ad elevata malignità**
- **Colpisce prevalentemente i giovani (15-35 aa)**



# TASSI DI MORTALITA' PER TUMORE DEL TESTICOLO



# TUMORI DEL TESTICOLO

## Caratterizzazione istologica

### Tumori germinali (95%)

- Seminomi | Tipico  
Atipico  
Spermatocitico
- Non Seminomi | Ca embrionario  
Coriocarcinoma  
Yolk sac tumor  
Teratoma  
Misti

### Tumori non germinali (5%)

- Stromali | Leydig  
Sertoli  
Cellule della granulosa
- Gonadoblastoma
- Altri ( compresi secondari)

# DIAGNOSI

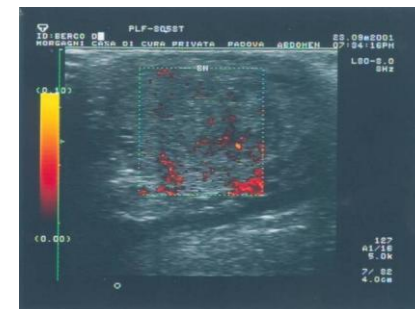
## ESAME FISICO

massa intrascrotale ,  
non dolente , unilaterale



## ECOGRAFIA

sonde 7.5-10 MhZ ,  
Color/power doppler →  
lesioni ipoecogene, ipervascolarizzate,  
calcificazioni



## ( RMN

sensibilità 100% , alti costi )

# DIAGNOSI

## Marcatori serici

$\alpha$ -FP

HCG

LDH

- **DIAGNOSI**
- **STADIAZIONE**
- **FATTORI PROGNOSTICI**

Determinazione prima dell'orchietomia e dopo ,  
ad intervalli settimanali , ovvero importanza dell'emivita  
e quindi della normalizzazione dopo intervento chirurgico

# DIAGNOSI

alfa

FP

- glicoproteina prodotta da sacco vitellino fetale, fegato e tubo digerente
- **istotipi secernenti: ca embrionale, Yolk sac tumor**
- **assente nei seminomi, 50-70% dei tumori non seminomatosi**
- può essere ↑ indipendentemente dallo stadio (50% non-sem meta +)
- **emivita 5-7 giorni**

beta  
HCG

- glicoproteina prodotta dal tessuto trofoblastico
- **istotipi secernenti: coriocarcinoma, ca embrionale, seminoma,**
- ↑ indipendentemente dallo stadio (50% non-sem e 20 % sem meta +)
- **emivita 24-36 ore**



# DIAGNOSI

## LDH

- marker a bassa specificità, correlato al Volume tumorale
- **alterato nell'80% delle neoplasie avanzate**
- usato per valutare la risposta alla terapia e come indice di prognosi

## NSE

## PLAP

- neurone-specific enolase
- Placental alkaline phosphatase

## OPZIONALI

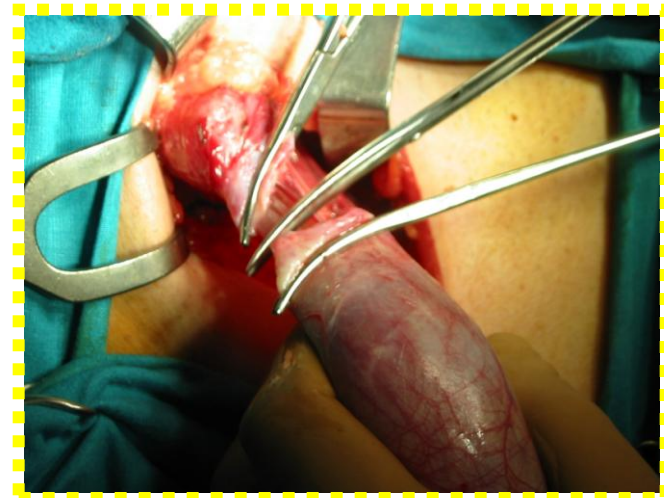
Klein, Urol Clin N Am, 1993)



# ITER RIAGNOSTICO

EAU GUIDELINES 2006

- Massa testicolare sospetta → Esplorazione inguinale  
→ Biopsia i.o. : →(+) → orchifuniculectomia



- prima di qualunque successivo trattamento
- differibile solo in *malattia metastatica* “*life-threatening*”

## NON E' GOLD STANDARD !!!!!!! OGGETTO DI STUDIO

- ✓ Sospetta per lesione benigna (es. teratoma maturo, leydigioma)
- ✓ Tumore in testicolo solitario
- ✓ Tumore bilaterale sincrono
- ✓ Volume tumorale ridotto
- ✓ Escludere carcinoma in situ adiacente !!

# CIS DEL TESTICOLO

## CONTROVERSA LA BIOPSIA SISTEMATICA DEL TESTICOLO CONTROLATERALE AL TUMORE

- ✓ bassa incidenza (5%)
- ✓ bassa morbidity

### BIOPSIA NEI PAZIENTI A RISCHIO

- testicolo ipotrofico (<12 cc)
- storia di criptorchidismo con età < 30 aa

Heindereich,  
J Urol 2001



# STADIAZIONE

## Fondamentale nella scelta terapeutica

- ✓ **Cinetica dei markers**
- ✓ **Imaging**

**N** addome , torace, mediastino, sopraclaveari

**M** polmone, fegato, cervello

**TAC toraco -  
addominale**



**sensibilità 70-80 % su N+ RP**

**RX torace vs TAC torace**



- N+ mediastino
- Tac mandatoria nei NSGCT o seminomi N+ add.
- Costi

# STADIAZIONE

**Fdg - PET**  
(Fluoro-deossi-glucosio)

**Raccomandata solo per valutare le masse residue di seminoma dopo CHT**

# STADIAZIONE

Table 1: TNM classification for testicular cancer (UICC, 2002, 6th ed) (40)

---

**pT Primary tumour<sup>1</sup>**

- pTX Primary tumour cannot be assessed
- pT0 No evidence of primary tumour (e.g. histological scar in testis)
- pTis Intratubular germ cell neoplasia (carcinoma in situ)
- pT1 Tumour limited to testis and epididymis without vascular/lymphatic invasion: tumour may invade tunica albuginea but not tunica vaginalis
- pT2 Tumour limited to testis and epididymis with vascular/lymphatic invasion, or tumour extending through tunica albuginea with involvement of tunica vaginalis
- pT3 Tumour invades spermatic cord with or without vascular/lymphatic invasion
- pT4 Tumour invades scrotum with or without vascular/lymphatic invasion

---

**N Regional lymph nodes clinical**

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
  - N0 No regional lymph node metastasis
  - N1 Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension or multiple lymph nodes, none more than 2 cm in greatest dimension
  - N2 Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, any one mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
  - N3 Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
- 



# STADIAZIONE

---

## **pN Pathological**

- pNX Regional lymph nodes cannot be assessed
- pN0 No regional lymph node metastasis
- pN1 Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension and 5 or fewer positive nodes, none more than 2 cm in greatest dimension
- pN2 Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension; or more than 5 nodes positive, none more than 5 cm; or evidence of extranodal extension of tumour
- pN3 Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
- 

## **M Distant metastasis**

- MX Distant metastasis cannot be assessed
- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis
- M1a Non-regional lymph node(s) or lung
- M1b Other sites
- 

## **S Serum tumour markers**

- Sx Serum marker studies not available or not performed
- S0 Serum marker study levels within normal limits

	<b>LDH (U/l)</b>	<b>hCG (mIU/ml)</b>	<b>AFP (ng/ml)</b>
S1	< 1.5 x N and	< 5,000 and	< 1,000
S2	1.5-10 x N or	5,000-50,000 or	1,000-10,000
S3	> 10 x N or	> 50,000 or	> 10,000



# ROYAL MARSDEN STAGING SYSTEM

Horwich A. 1995

Stage	Details
<b>I</b>	<b>No evidence of metastasis</b>
IM	Raising serum markers
<b>II</b>	<b>Abdominal node metastasis</b>
A	<2 cm
B	2-5 cm
C	>5 cm
<b>III</b>	<b>Supradiaphragmatic nodal metastasis</b>
M	mediastinal
N	supraclavicular, cervical or axillary
O	no abdominal noded metastasis
ABC	node stage as defined in stage II
<b>IV</b>	<b>Extralymphatic metastasis</b>
Lung L1	<3 metastases
L2	>3 metastases, all <2 cm
L3	>3 metastases, one or more >2 cm
H +, Br +, Bo +	Liver, Brain or Bone metastases

# STUDIO CLINICO CON IMAGING

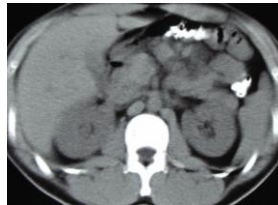
- **TAC TORACO ADDOMINALE**



# RUOLO DELL'IMAGING NELLA STADIAZIONE

## MALATTIA "LOW STAGE"

I stadio clinico



Malattia clinicamente confinata al testicolo

II stadio clinico



II A  $\leq 2$  cm

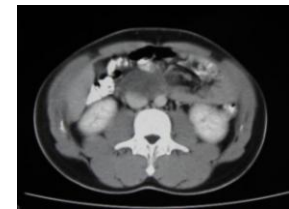
Malattia metastatica retroperitoneale



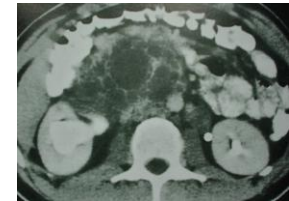
II B 2 – 5 cm

## MALATTIA AVANZATA

II stadio clinico



II C  $> 5$  cm



III stadio

Malattia con estensione sovradiaframmatica



# IL PROBLEMA DEL 1° STADIO CLINICO

- **Dal 30% al 40% dei pazienti con stadio clinico I ha metastasi occulte**
- **Queste sono retroperitoneali in circa il 60-65% dei casi e a distanza nei restanti 35-40% dei casi**



# ALTERNATIVE ALLO STAGING CLINICO TRADIZIONALE

- **Stadiazione chirurgica !!!!!**
- **Identificazione di parametri predittivi di metastasi**
- **Nuove tecniche di *imaging***



# GRUPPI PROGNOSTICI

---

## *Seminoma (10% of cases)*

5-year PFS 67%  
5-year survival 72%

## *Any of the following criteria:*

- Any primary site
- Non-pulmonary visceral metastases
- Normal AFP
- Any hCG
- Any LDH

---

## **Poor-prognosis group**

### *Non-seminoma (16% of cases)*

5-year PFS 41%  
5-year survival 48%

## *Any of the following criteria:*

- Mediastinal primary
- Non-pulmonary visceral metastases
- AFP > 10,000 ng/ml or
- hCG > 50,000 IU/l (10,000 ng/ml) or
- LDH > 10 x ULN

---

## *Seminoma*

No patients classified as poor prognosis

---

*PFS: progression-free survival; AFP: alpha-fetoprotein; hCG: human chorionic gonadotrophin;  
LDH: lactate dehydrogenase; ULN: upper limit of normal range.*

# SISTEMA DI STADIAZIONE IN TUMORI METASTATICI

## GRUPPI PROGNOSTICI

Table 2: Prognostic-based staging system for metastatic germ cell cancer (IGCCCG) (41)

---

### Good-prognosis group

*Non-seminoma (56% of cases)*

5-year PFS 89%

5-year survival 92%

*All of the following criteria:*

- Testis/retroperitoneal primary
- No non-pulmonary visceral metastases
- AFP < 1,000 ng/ml
- hCG < 5,000 IU/l (1,000 ng/ml)
- LDH < 1.5 x ULN

---

*Seminoma (90% of cases)*

5-year PFS 82%

5-year survival 86%

*All of the following criteria:*

- Any primary site
- No non-pulmonary visceral metastases
- Normal AFP
- Any hCG
- Any LDH

---

### Intermediate-prognosis group

*Non-seminoma (28% of cases)*

5-year PFS 75%

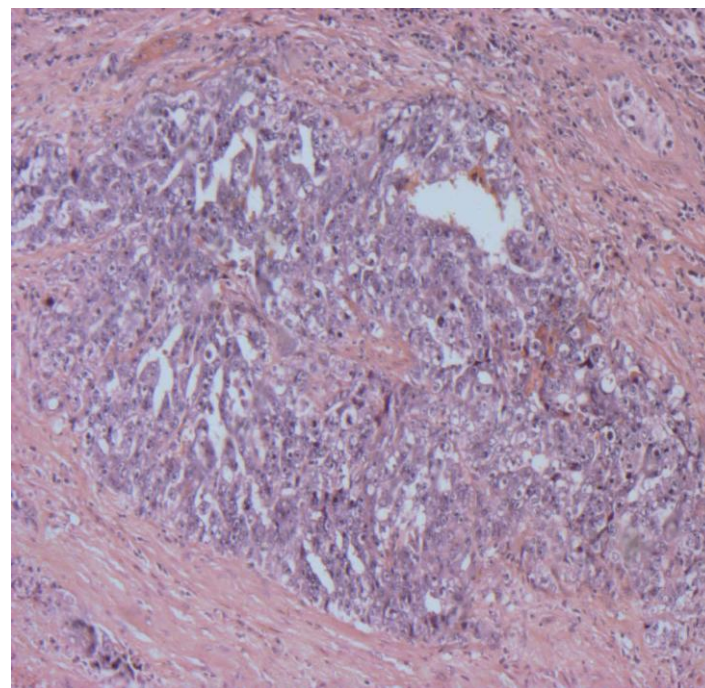
5-year survival 80%

*All of the following criteria:*

- Testis/retroperitoneal primary
  - No non-pulmonary visceral metastases
  - AFP > 1,000 and < 10,000 ng/ml or
  - hCG > 5,000 and < 50,000 IU/l or
  - LDH > 1.5 and < 10 x ULN
-

# REFERTAZIONE ISTOPATOLOGICA GCTT

- Localizzazione
- Volume
- Multifocalità
- Estensione
- pT
- **Istotipo**
- Seminomi : presenza di sinciziotrofoblasto
- Forme miste : **descrizione di ogni componente**
- **Invasione vascolare**
- Cis



# TRATTAMENTO

## SEMINOMA 1° STADIO

- ✓ **RT adiuvante** su area paraaortica, 20 Gy, estrema radiosensibilità, riduzione recidive **1-3%**. **RACCOM. A**
- ✓ **Sorveglianza.** Metanalisi: tasso attuariale relapse free **82,3%**, sopravvivenza cancro specifica a 5 aa 97-100%. **RACCOM. B**
- ✓ **Follow up intensivo per 5 anni.** Circa il 70% delle recidive a 2 aa.
- ✓ **Carbo-platino 1 CICLO (one shot)**

# TRATTAMENTO

## TUMORE METASTATICO

### SEMINOMA II stadio A/B

✓ **Standard è la radioterapia**

30 Gy IIA

36 Gy IIB

**campo** : area PA + Iliaca (Hockey-stick)

**RACCOM. A**

✓ Sopravvivenza relapse free a 6 aa del **95 % e 89 %** per IIA e IIB  
rispettivamente

✓ Sopravvivenza overall **100%**

Classen J Clin Oncol 2003

# TRATTAMENTO

## SEMINOMA stadio IIB

- ✓ RADIOTERAPIA
- ✓ CHT con PEB 3 cicli rappresentano un' alternativa nei pazienti che rifiutano la RT

# TRATTAMENTO

## NON SEMINOMI I° stadio

### Stratificazione (T, invasione vascolare)

#### Basso rischio T1,V- :

- sorveglianza (Racc. B.)
- CHT (PEB 2 cicli)
- LINFADENECTOMIA RETROPERIT.

#### Alto rischio T2-4 , V+ :

- CHT ( PEB 3 cicli)
- RPLND (Racc. A)



# TRATTAMENTO

## TUMORE METASTATICO

### NON SEMINOMA stadio II A/B

- ✓ Trattamento iniziale CHT con PEB (3/4 cicli)
- ✓ 30% dei pazienti con incompleta remissione dopo CHT (N+, Marker+) → **RPLND**

**RACC. A**

**Tasso di cura 98%**

# LINFADENECTOMIA RETROPERITONEALE

## Malattia "low stage"

La linfadenectomia primaria conserva un ruolo fondamentale nei non seminomi

- unico strumento affidabile di stadiazione
- curativa "da sola" nel 70 % circa dei casi metastatici



- La tecnica *nerve sparing* ha permesso di eliminare l'inconveniente della perdita dell'eiaculazione;

# RPLND LAPAROSCOPICA

- morbilità ridotta se comparata alla RPLND “open”
- “learning curve”
- non possibile l'estensione dei margini di dissezione se LFN +
- non c'è dimostrazione dell'eventuale efficacia terapeutica

EAU guidelines

- ✓ **In mani esperte è una procedura di staging propedeutica alla open RPLND**
- ✓ **Non può oggi essere raccomandata come standard diagnostico / terapeutico.**



# TRATTAMENTO

## MALATTIA METASTATICA AVANZATA STADI III-IV, M+

**NON SEMINOMI**      3 o 4 cicli di PEB (prognosi intermedia/scarsa)  
RACCOM. A

### SEMINOMA

N3 o M+      3 o 4 cicli di PEB (prognosi intermedia/scarsa)

N2 M0      RT + eventuale CHT di salvataggio

Sopravvivenza a  
5 aa progression  
free 45-50%



## SEMINOMI :MASSE RESIDUE DOPO CHT

- ✓ **Non vanno resecate**
- ✓ Estrema sensibilità alla chemioterapia  
(*Cisplatin-based*) → molto spesso: **remissione completa**
- ✓ Molto **raro** lo stadio avanzato di malattia
- ✓ Evoluzione delle adenopatie in senso fibroso dopo CHT

Follow up con imaging, markers, PET → tumore vitale residuo



## MALATTIA METASTATICA AVANZATA

### NON SEMINOMI: MASSE RESIDUE DOPO CHT

- ✓ > 1 cm alla TC con markers negativi → exeresi chirurgica **Racc. B**

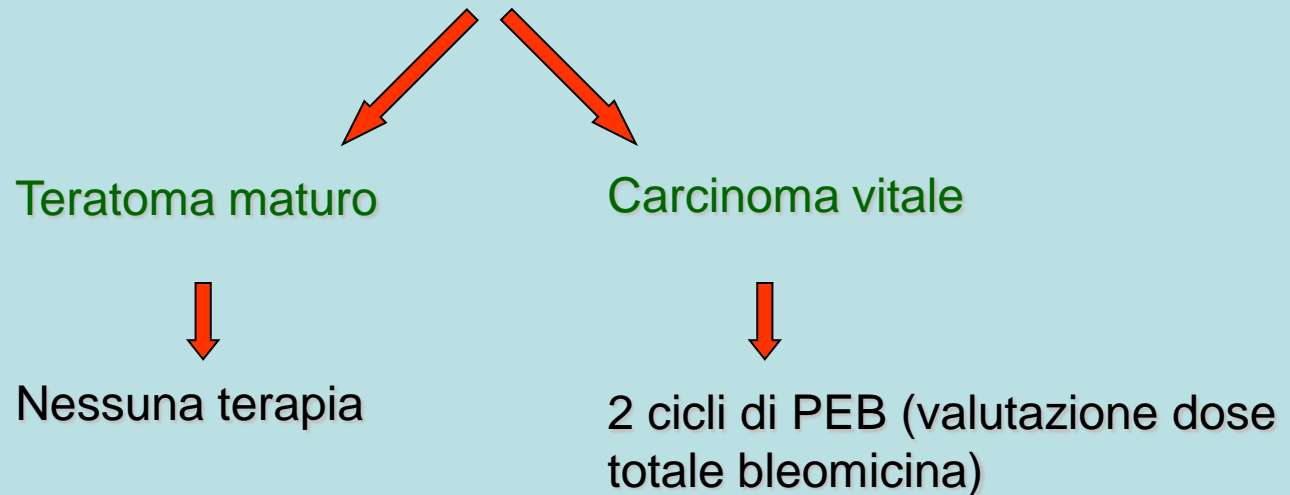
in queste l' esame istologico evidenzia:

- ✓ 10% tumore
- ✓ 50% teratoma maturo
- ✓ 40% fibrosi



# CHT DI CONSOLIDAMENTO DOPO CHIRURGIA SECONDARIA

## EXERESI DI MASSE RESIDUE DOPO CHT



**Fattori di successo** in pazienti con prognosi scarsa:

- ✓ Possibilità di completa exeresi chirurgica
- ✓ % neoplasia vitale



# TERAPIE DI SALVATAGGIO IN MALATTIA REFRATTARIA

✓ CHT (seminoma/non seminoma) →

**PEI/VIP** : cisplatino,  
etoposide, ifosfamide  
**VeIP** : vinblastina etoposide,  
cisplatino

✓ Chirurgia di salvataggio:  
*(“desperation surgery”)* →

A 4-6 settimane dopo la  
normalizzazione dei markers o  
almeno al loro plateau



Sopravvivenza del 25%  
a lungo termine



# FOLLOW UP

## CRITERI GENERALI

- ✓ La cadenza dei controlli tiene conto di
  - Periodo di rischio di recidiva
  - Storia naturale della neoplasia
- ✓ La maggior parte delle recidive dopo terapia si verificano entro 2 anni → **Sorveglianza intensiva**
- ✓ Recidive tardive oltre 5 anni
- ✓ Gli esami di follow up sono
  - Mirati ai siti di probabile recidiva
  - Alto valore predittivo positivo e negativo



# FOLLOW UP

## Primi 2 anni

- ✓ Esame obiettivo
- ✓ Markers tumorali
- ✓ Rx/ TAC torace
- ✓ TAC addome
- ✓ TAC cranio (malattia avanzata, ove indicata)
- ✓ Mensile/bimestrale
- ✓ Mensile/bimestrale
- ✓ Mensile/bimestrale
- ✓ 2-3 /anno



# TUMORI STROMALI

## Tumori a cellule di Leydig

✓ 1-3% dei tumori testicolari

✓ 3<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> decade di vita e bambini tra 3 e 9 anni

✓ Circa il 10% sono maligni

- Diametro superiore ai 5 cm
- Alta attività mitotica
- Necrosi o invasione vascolare
- Aneuploidia



# TUMORI DI LEYDIG

## DIAGNOSI

- ✓ Massa testicolare solida non dolente
- ✓ Diagnosi incidentale all' ecografia (indistinguibile dai tumori germinali)
- ✓ Nell' 80% dei casi squilibrio ormonale (aumento estradiolo, FSH ed LH, riduzione del testosterone)
- ✓ Markers negativi
- ✓ Nel 30% dei casi ginecomastia
- ✓ Nelle casistiche più ampie, **10% evidenza di metastasi**

Mc Glynn, Cancer 2003



# TUMORI DI LEYDIG

## TRATTAMENTO

✓ Biopsia intraoperatoria → Chirurgia organ-sparing

✓ In presenza di segni di malignità →  
✓ orchiectomia  
✓ RPLND preventiva

**Krege, EUR UROL 2001**

✓ Se N+ M+ →  
✓ scarsa risposta alla CHT  
✓ bassa percentuale di sopravvivenza



# TUMORI A CELLULE DI SERTOLI

- ✓ 1% dei tumori testicolari
- ✓ Picco di incidenza circa 45 anni, rari < 20 anni
- ✓ Forma maligna 10-20%
  - Diametro superiore ai 5 cm
  - Alta attività mitotica
  - Necrosi o invasione vascolare
  - Nuclei pleomorfi con nucleoli
- ✓ Sottotipi
  - Forma classica
  - Forma a grandi cellule calcifiche
  - Forma sclerosante

# TUMORI A CELLULE DI SERTOLI

## DIAGNOSI

- ✓ Quadro clinico simile al Leydigioma, presenza di disordini ormonali
- ✓ Caratteristiche le calcificazioni all' ecografia

## TERAPIA

- ✓ Stesse indicazioni dei tumori di Leydig
- ✓ Simile scarsa responsività nelle forme avanzate



# IMPLICAZIONI SULLA FERTILITA'

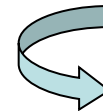
- ✓ Pazienti in età riproduttiva
- ✓ Neoplasia testicolare spesso associata a spermogramma alterato
- ✓ La CHT danneggia la fertilità

- ✓ La RPLND → Disturbi all' eiaculazione  
10% dopo NS  
90% dopo non NS



Pre orchietomia / pre trattamento RT o CHT

- ✓ Spermogramma
- ✓ FSH, LH, testosterone tot./libero
- ✓ Criopreservazione



In media 71% paternità



# CHIAVI DEL SUCCESSO

- Caratterizzazione istologica

- Modello di metastatizzazione

- Chemioterapia

Cis-platino

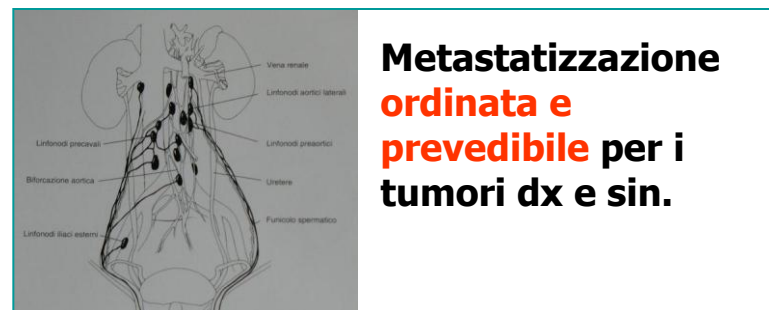
- Chirurgia

Regolata e mirata sulla base dei siti di deposito primario retroperitoneale

- Marcatori affidabili

BETA - HCG

$\alpha$ -FP



**Metastatizzazione  
ordinata e  
prevedibile per i  
tumori dx e sin.**

# ECCELLENTI TASSI DI CURA (95%)

## CHIAVI DEL SUCCESSO

- ✓ Accurata stadiazione alla diagnosi
- ✓ Trattamento precoce e multidisciplinare ( CHIR, CHT, RT )
- ✓ Accurato follow-up
- ✓ Adeguate terapie di salvataggio
- ✓ Centri di riferimento per neoplasie di stadio avanzato

