

La Chirurgia Urologica Romana 2018

TUMORE DEL TESTICOLO TRATTAMENTO CHIRURGICO



Massimo Schiavone MD
Responsabile Chirurgia Urologica
UOC Chirurgia
(Direttore: Roberto Bruni)
Ospedale Sandro Pertini Roma

TUMORE DEL TESTICOLO



By Massimo Schiavone MD

Introduction 1

- Testicular cancer represents 5% of urological tumours affecting mostly younger males
- Testicular cancer represents 1% of male neoplasms and 5% of urological tumours, with 3-10 new cases occurring per 100,000 males/per year in Western society. Its incidence has been increasing during the last decades especially in the industrialised countries.

(Guidelines on Testicular Cancer European Association of Urology 2016)

Introduction 2

- Circa il 95% sono neoplasie primitive del testicolo, mentre nel 5% dei casi vi è una sede primitiva extragonadica, mediastino o retroperitoneo.
- Testicular cancers (TC) show excellent cure rates based on their chemosensitivity especially to cisplatin-based

Epidemiology 1

- At diagnosis, **1-2% of cases are bilateral and the predominant histology is germ cell tumour** (90-95% of cases)
- **Peak incidence** is in the **third decade** of life **for non-seminoma**, and in the **fourth decade for pure seminoma**. (30/40 anni)

(Guidelines on Testicular Cancer European Association of Urology 2016)

Epidemiology 2

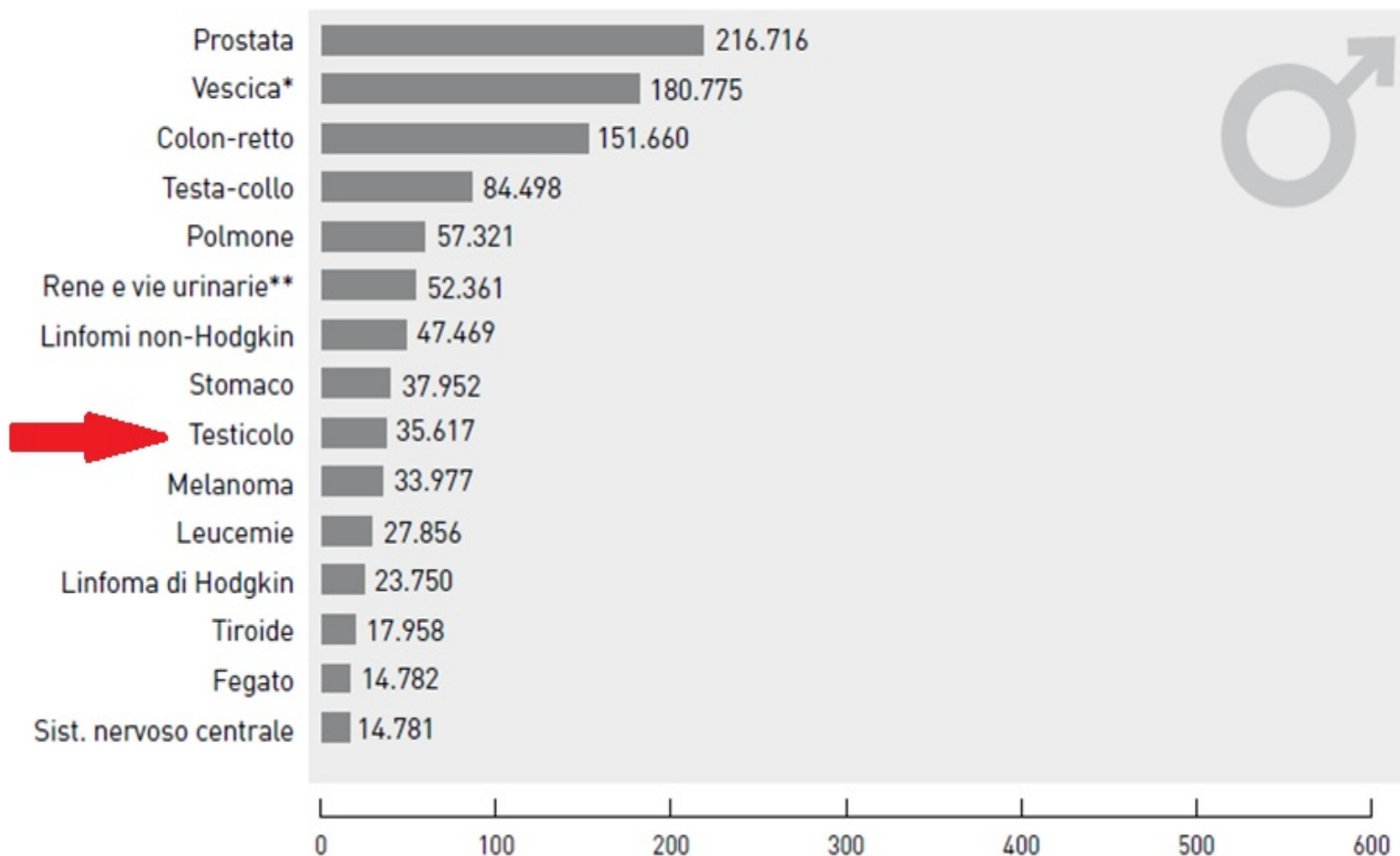
In Italia il tasso d'incidenza si colloca a livello di fascia medio alta, attorno a 6×100.000

con una stima attorno a 2.000 nuovi casi /anno quasi equamente ripartita fra seminomi e non seminomi.

È la forma tumorale più frequente negli uomini con meno di cinquant'anni, mentre in seguito l'incidenza si riduce e oltre la settima decade di vita si contano all'incirca cinquanta nuovi casi ogni anno

(dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom) e dall'Associazione Italiana Registro Tumori (Airtum),)

Dati di prevalenza dei tumori nel sesso maschile in Italia

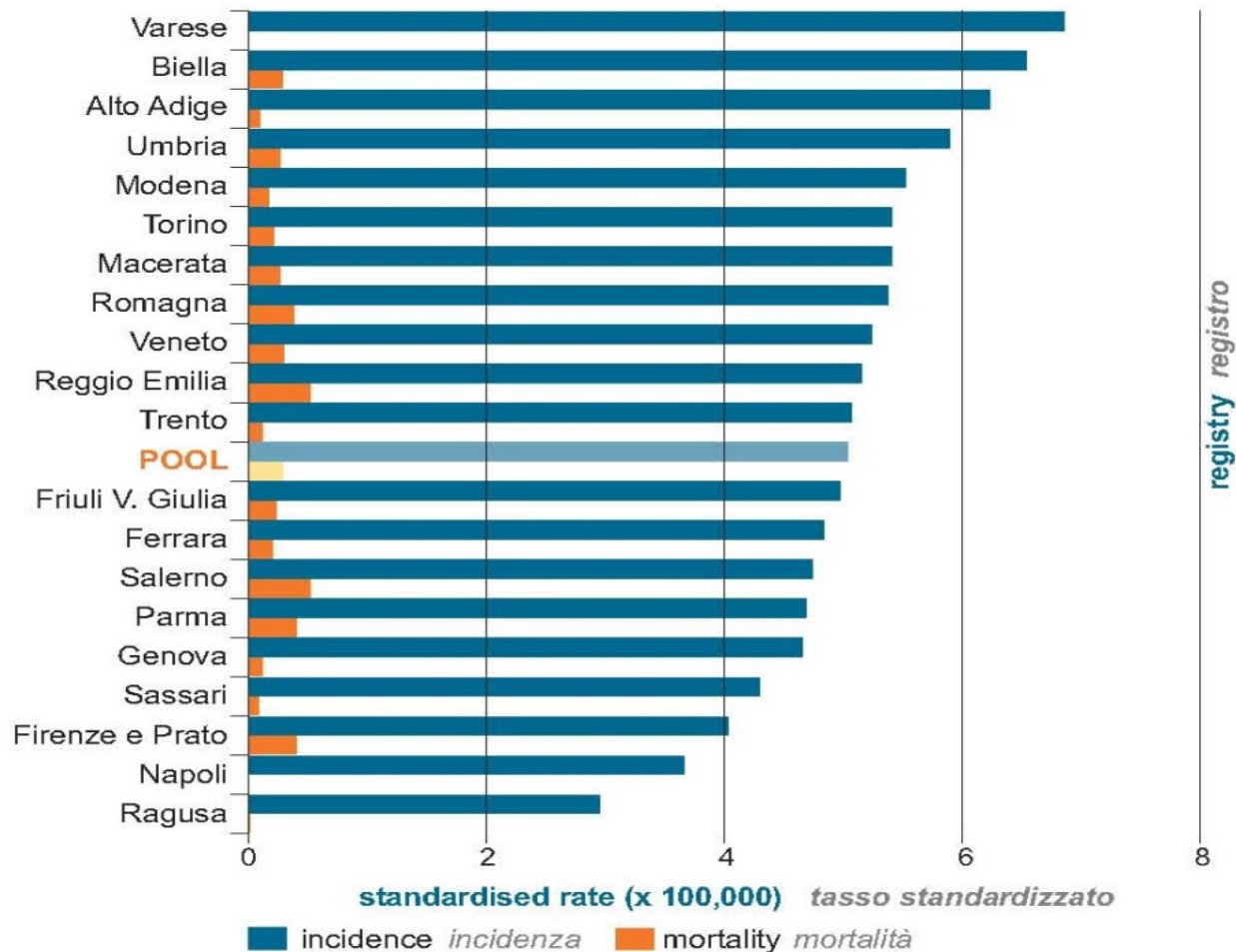


9° posto

INCIDENZA E MORTALITA' PER TUMORE DEL TESTICOLO IN ITALIA

Nelle varie regioni

♂ **Maschi** Males



Epidemiology 3

- In **Nuova Zelanda**, **USA** e **Canada**, l'incidenza è lievemente più bassa che in Europa (range: dal 4.2 in Canada al 5.9 in Nuova Zelanda)(ranging from 4.2 in Canada to 5.9 in New Zealand) (Parkin 2002).
- in **Asia** ed in **Giappone** sono inferiori a 2 per 100.000.
- In **Africa**, i tassi di incidenza annuale sono molto bassi (meno di 1 per 100.000),

(State of the Art Oncology in Europe)

Epidemiology 4

Neoplasie germinali

Territori a più alta incidenza nel mondo

le aree centrali Europee (Svizzera, Germania, Danimarca e Ungheria) e settentrionali dell'Europa (Norvegia) costituiscono i (8-13x100.000), insieme alle popolazioni Maori in Australia (unica popolazione non europea ad alta incidenza)

Territori a più bassa incidenza

Africa, Asia e Caraibi (2x100.000)

Epidemiology 5

Neoplasie non germinali:

tumori di von Leydig (3% dei tumori testicolari dell'infanzia), spesso associati a S. di Klinefelter e (5%) a criptorchidismo, non maligni nel 90% dei casi; tumori di Sertoli (1% di tutti i tumori testicolari), normalmente ad insorgenza negli adulti (>45 anni), eccezionali sotto i 20 anni e a comportamento generalmente benigno.

Tumori dei dotti collettori l'adenocarcinoma della rete testis, che predomina in IV-VII decade

Mortality

I tumori del testicolo hanno una bassissima mortalità

seminomi primo stadio non supera lo 0,4%

non seminomi valori quasi sovrapponibili

Anche in caso di malattia avanzata la mortalità è ridotta e non supera il 20%.

Mortality

- La mortalità si è marcatamente ridotta in Europa e negli USA con l'introduzione del cisplatino negli schemi di chemioterapia nella metà degli anni Settanta.
- In Inghilterra ed in Galles la mortalità è scesa del 70%

Percent Surviving 5 Years in USA

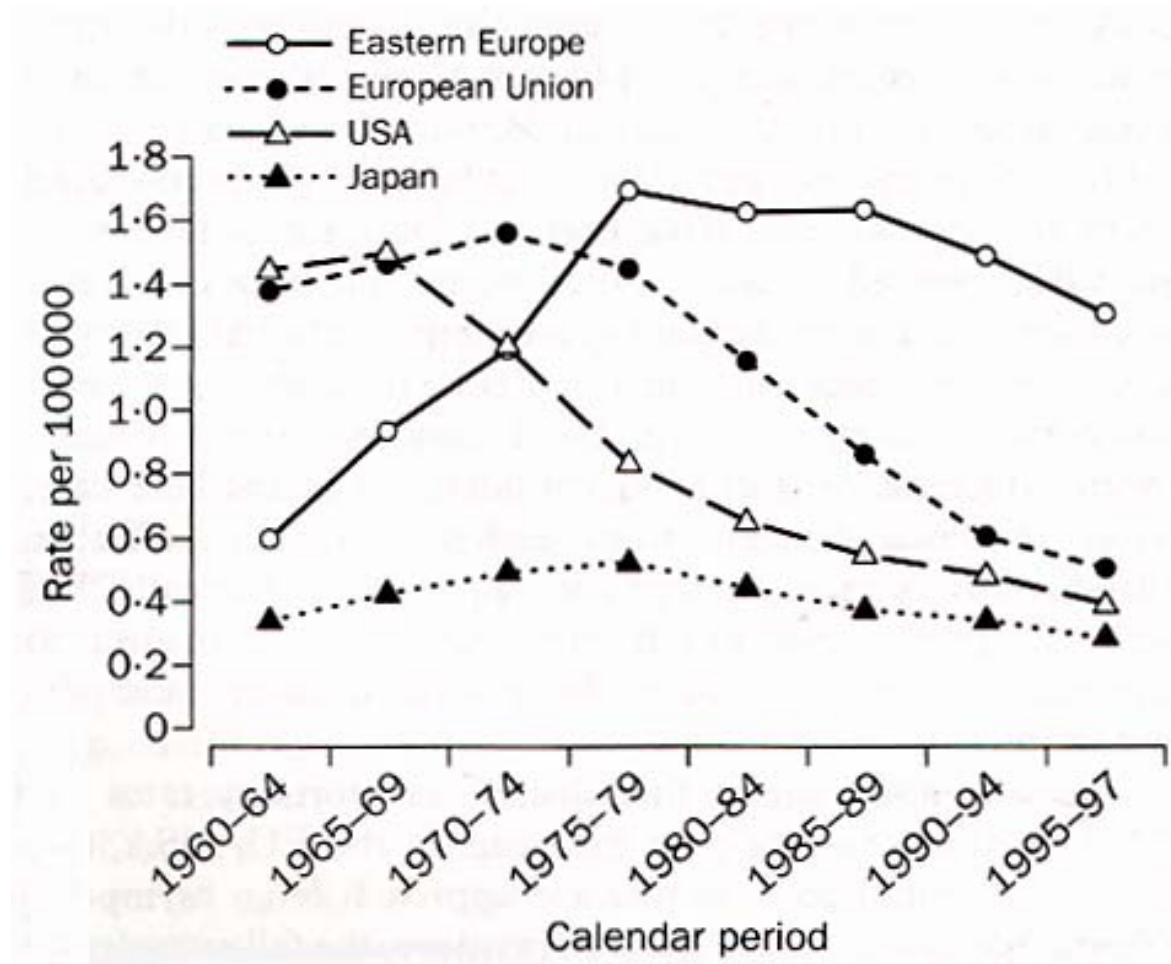
95,4%



NATIONAL CANCER INSTITUTE

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

The death rates for cancers of the testis in Europe USA and Japan



Relative survival

La sopravvivenza relativa da carcinoma del testicolo diagnosticato in Europa è stata fino al 2016 del 97% ad 1 anno e del 93% a 5 anni, **il più alto tasso di sopravvivenza registrato per qualsiasi tumore maligno nel sesso maschile.**

Recommendation 1

- **it is necessary careful staging at diagnosis, adequate early treatment based on multidisciplinary approach and strict follow-up and salvage therapies.**

(Guidelines on Testicular Cancer)

(European Association of Urology 2016)

Recommendation 2

- Anche se in fase iniziale possono essere trattati con successo in un centro non di riferimento, il tasso di recidiva è più alto e la prognosi infausta specie per i tumori a cellule germinali non seminomatosi
- overall survival (OS) within a clinical trial depends on the number of patients treated at the participating centre (worse if < 5 patients enrolled).

(Guidelines on Testicular Cancer)
(European Association of Urology 2016)

Genetic

- an **isochromosome of the short arm of chromosome 12 - i(12p)** - has been described in all histological types of germ cell tumours and in testicular intraepithelial neoplasia (TIN).
- **Alterations in the p53 locus** have been identified in 66% of cases of testicular TIN.
- **A deregulation in the pluripotent program of foetal germ cells** (identified by specific markers, M2A, C-KIT and OCT4/NANOG) is likely responsible for the development of TIN and germ cell neoplasia.

Epidemiological risk factors 1

- **testicular dysgenesis syndrome** (i.e. cryptorchidism, hypospadias, decreased spermatogenesis evidenced by subor infertility).
- **familial history of testicular tumours** among first-grade relatives.
- **presence of a contralateral tumour** or **TIN**.
- **Very tall men seem to have a higher risk of GCT** (OR 3.35), **while short stature is protective**, although further confirmation is needed.

Epidemiological risk factors 2

- elevati livelli di ormoni materni durante la gravidanza
- la nascita pre-termine ed il trauma (**Bernstein 1999**)
- L'uso di contraccettivi orali nel corso della gravidanza, l'eccessivo incremento ponderale, il sanguinamento, l'iperemesi e le chiazze cutanee sono indici di elevati livelli ormonali in gravidanza (**Depue 1983; Henderson 1979; Swerdlow 1982**)

Factors for which there is flimsy evidence or limited **(Fattori per i quali vi sono prove inconsistenti o limitate)**

- **infezioni virali** (parotite, cytomegalovirus, Epstein-B virus and parvovirus B19),
- **alto peso alla nascita,**
- **esposizione pre-natale a radiazioni**
- **occupazione parentale, ed anomalie cromosomiche costituzionali** (sindrome di Klinefelter, Y invertita) (Bernstein 1999).

(State of the Art Oncology in Europe)

classification

- Le **neoplasie germinali (GCT)** sono classificate in **tre gruppi**:
- 1) **seminoma** (40%)
- 2) **non seminoma** (60%)
- 3) **tumori germinali misti** (l'istologo deve specificare la percentuale di ciascuna componente)

classification

- Le **neoplasie germinali (GCT)** sono classificate in **tre gruppi**:
- 1) **seminoma** (40%)
- 2) **non seminoma** (60%)
- 3) **tumori germinali misti** (l'istologo deve specificare la percentuale di ciascuna componente)

classification

Tumori non germinali (5 %)

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

Table 4.2: TNM classification for testicular cancer (UICC, 2009, 7th edn. [54])

pT Primary tumour ¹	
pTX	Primary tumour cannot be assessed (see note 1)
pT0	No evidence of primary tumour (e.g. histological scar in testis)
pTis	Intratubular germ cell neoplasia (testicular intraepithelial neoplasia)
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
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
	LDH (U/l) hCG (mIU/mL) AFP (ng/mL)
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

N indicates the upper limit of normal for the LDH assay.

According to the 2009 TNM classification, stage I testicular cancer includes the following substages:

Stage grouping

© European Association of Urology 2015

Stage 0	pTis	N0	M0	S0,SX
Stage I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stage IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Stage IS	Any patient/TX	N0	M0	S1-3
Stage II	Any patient/TX	N1-N3	M0	SX
Stage IIA	Any patient/TX	N1	M0	S0
	Any patient/TX	N1	M0	S1
Stage IIB	Any patient/TX	N2	M0	S0
	Any patient/TX	N2	M0	S1
Stage IIC	Any patient/TX	N3	M0	S0
	Any patient/TX	N3	M0	S1
Stage III	Any patient/TX	Any N	M1a	SX
Stage IIIA	Any patient/TX	Any N	M1a	S0
	Any patient/TX	Any N	M1a	S1
Stage IIIB	Any patient/TX	N1-N3	M0	S2
	Any patient/TX	Any N	M1a	S2
Stage IIIC	Any patient/TX	N1-N3	M0	S3
	Any patient/TX	Any N	M1a	S3
	Any patient/TX	Any N	M1b	Any S

- Stage IA patients have primary tumours limited to the testis and epididymis, with no evidence of microscopic vascular or lymphatic invasion by tumour cells on microscopy, no sign of metastases on clinical examination or imaging, and post-orchietomy serum tumour marker levels within normal limits. Marker decline in patients with clinical stage I disease should be assessed until normalisation.
- Stage IB patients have a more locally invasive primary tumour, but no sign of metastatic disease.
- Stage IS patients have persistently elevated (and usually increasing) serum tumour marker levels after orchietomy, indicating subclinical metastatic disease (or possibly a second germ cell tumour in the remaining testis).

In qualsiasi paziente con una massa intra testicolare solida e compatta, un tumore testicolare deve essere la diagnosi da prendere in considerazione fino a prova contraria

(da “Urologia di Campbell”. Walsh – Retik – Vaughan – Wein 1998)

**La corretta stadiazione della neoplasia, le
classificazioni istologiche con l'uso di
marcatori tumorali sensibili e specifici e
l'introduzione di importanti schemi
polichemioterapici antineoplastici e le
nuove strategie di tecnica chirurgica
hanno consentito
guarigioni nel 90% dei casi.**

DIAGNOSTIC EVALUATION

- a painless, unilateral testicular scrotal mass revealed by a scrotal trauma
- Scrotal pain may be the first symptom in 20% of cases and it is present in up to 27% of patients
 - Gynaecomastia appears in 7% of cases
- Back and flank pain due to metastasis is present in about 11% of cases
 - Diagnosis is delayed in around 10% of cases of testicular tumour that mimic orchioepididymitis
- Ultrasound (US) must be performed in any doubtful case

symptoms

- **aumento di volume, non dolente, del testicolo.**
- **dolore addominale (se sono presenti voluminose metastasi linfonodali retroperitoneali)**
- **sintomi causati dalla presenza di metastasi (es.al polmone o all'encefalo).**
 - **dolore acuto, in assenza di una epididimite concomitante o di sanguinamento intratesticolare, da stiramento dell'albuginea.**



blood tests

Serum tumour markers are prognostic factors and contribute to diagnosis and staging. The following markers should be determined before, and 5-7 days after, orchiectomy:

- **α FP (produced by yolk sac cells);**
- **β HCG (expression of trophoblasts);**
 - **LDH (lactate dehydrogenase).**

instrumental diagnostics mandatory

Testis ultrasound (bilateral)

Abdominopelvic CT

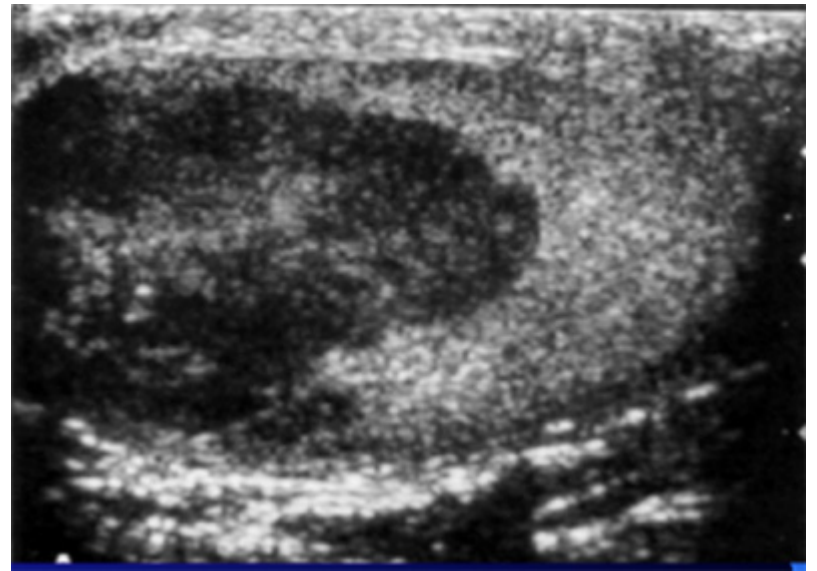
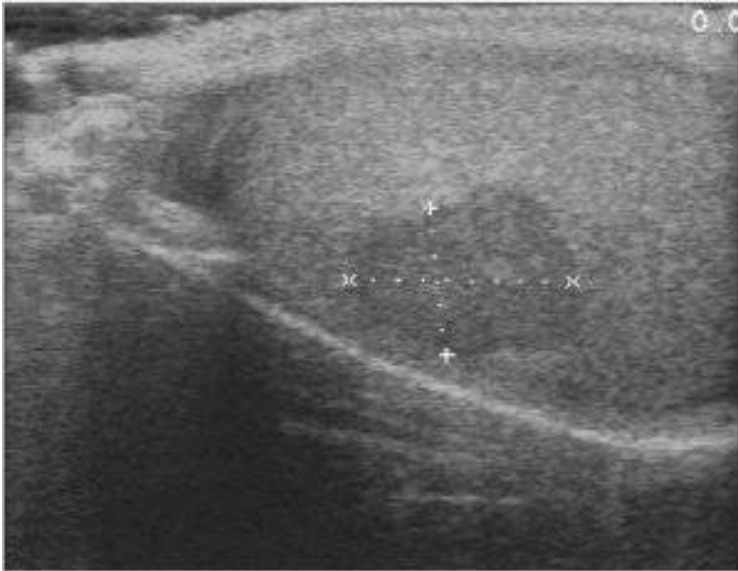
Chest CT/Lung CT



Caso clinico 1

Testicolo di Dx di dimensioni aumentate per grossolana
formazione occupante spazio disomogenea nel suo
contesto di mm.48x mm28xmm.45

Imaging ecografiche di neoplasie testicolari



Recommended tests for staging at diagnosis

Test	Recommendation	GR
Serum tumour markers	Alpha-fetoprotein / βhCG / LDH	A
Abdominopelvic CT	All patients	A
Chest CT	All patients	A
Testis ultrasound (bilateral)	All patients	A
Bone scan or MRI columna	In case of symptoms	
Brain scan (CT/MRI)	In case of symptoms and patients with metastatic disease with multiple lung metastases and/or high beta-hCG values.	
Further investigations		
Total testosterone LH FSH Semen analysis		B
Sperm banking	Should be offered	A

Inguinal exploration and orchiectomy

Every patient with a suspected testicular mass must undergo inguinal exploration with exteriorisation of the testis within its tunics. Orchiectomy with division of the spermatic cord at the internal inguinal ring must be performed if a malignant tumour is found. If the diagnosis is not clear, a testicular biopsy (and enucleation of the intraparenchymal tumour) is taken for frozen (fresh tissue) section histological examination.

(Guidelines on Testicular Cancer, EAU 2016)

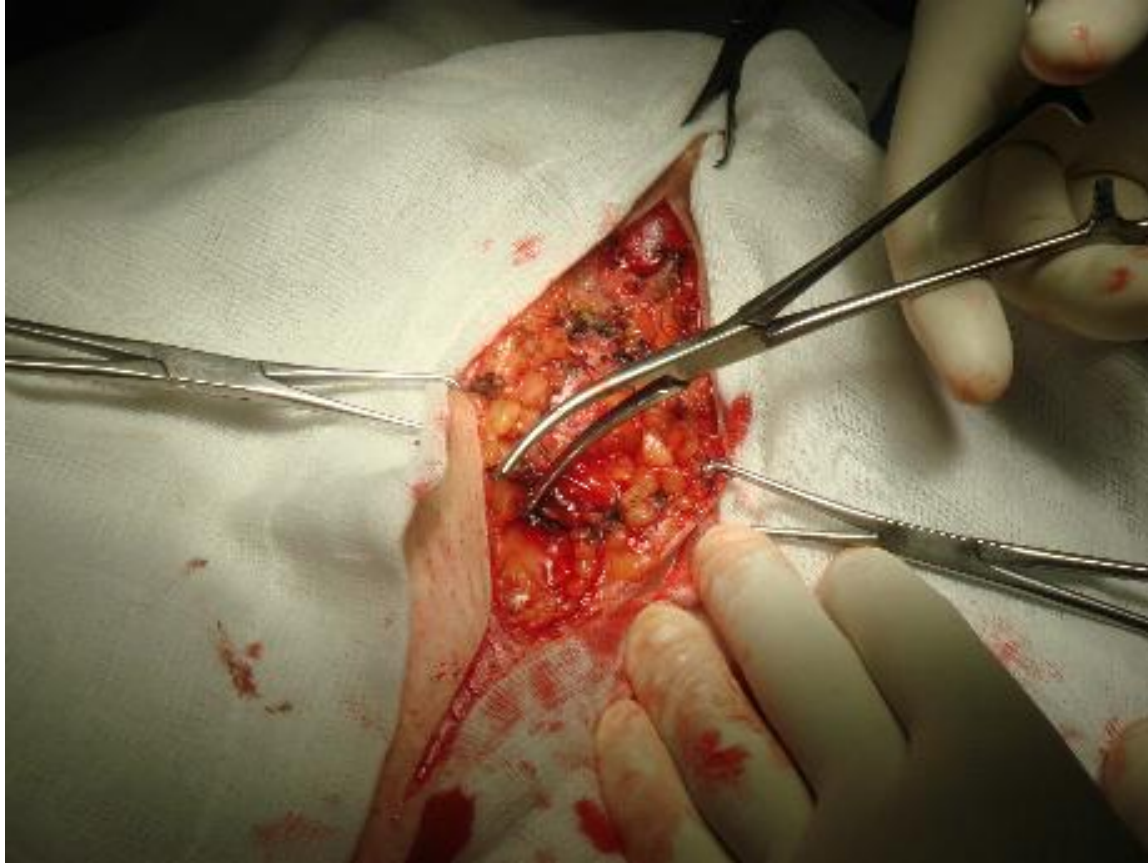
Inguinal exploration and orchiectomy and biopsy of the contralateral testis

In Scandinavia, dove l'incidenza del cancro al testicolo è maggiore più che in ogni altra parte del mondo è stata proposta la **biopsia controlaterale contestualmente all'orchifuniculectomia** per valutare la presenza di carcinoma in situ (TIN). Gli scandinavi riferiscono di una probabilità di sviluppare tumore testicolare invasivo nel 70% a 7 anni nei pazienti con TIN e suggeriscono la biopsia controlaterale in pazienti ben informati e motivati che sono ad alto rischio di sviluppare TIN controlaterale

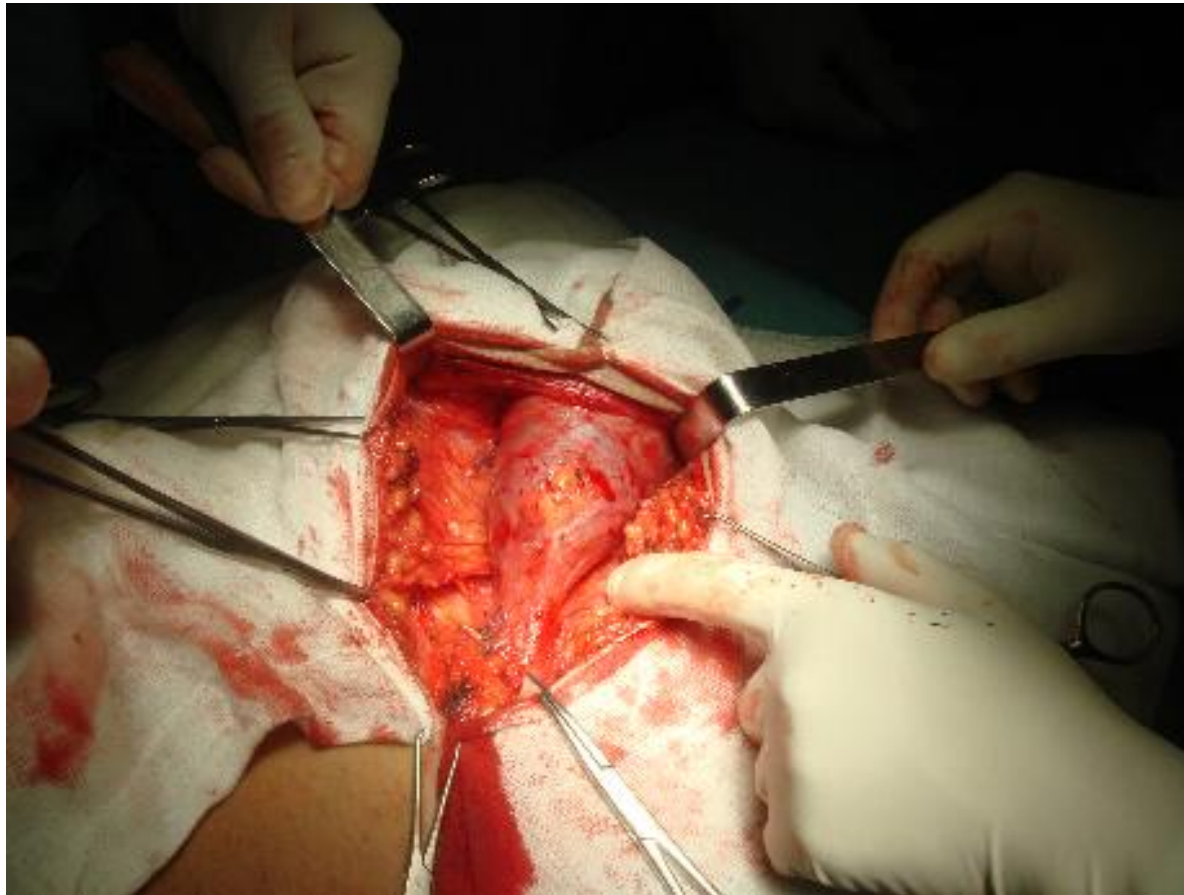
Essendo bassa l'incidenza del TIN **nel sud Europa**, questa procedura in questi paesi (Italia compresa) non è eseguita rutinariamente.



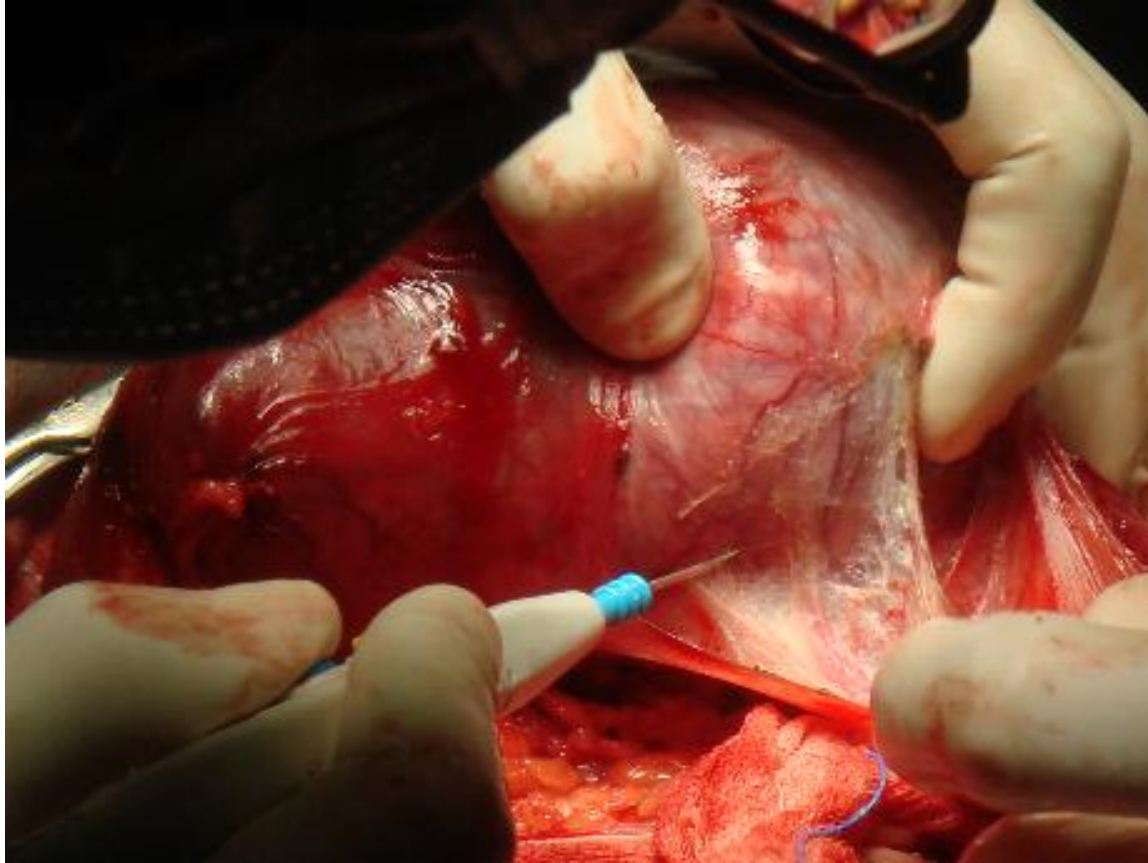
Funicolo orchietomia dx
Right inguinal incision



Funicolo orchiectomia dx
hemostasis

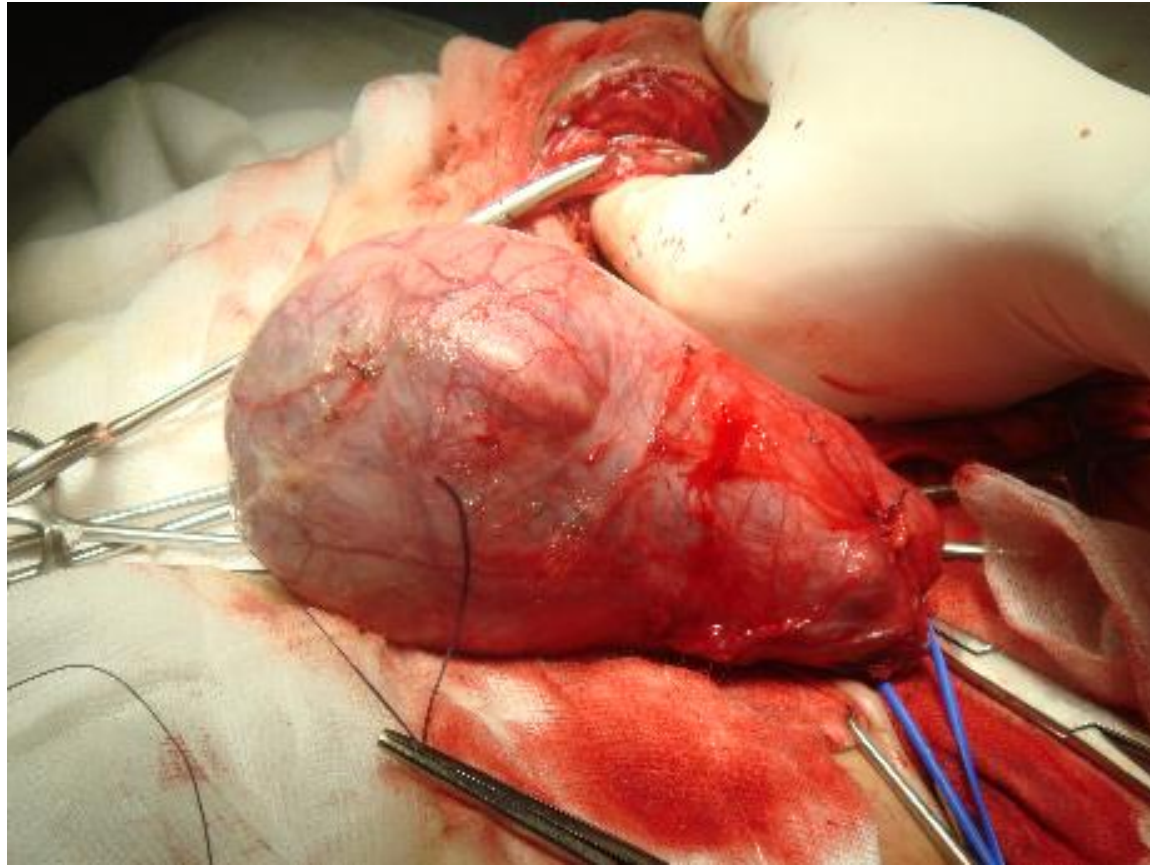


Funiculo orchietomia dx
Insulation to the end of the cord and testicle



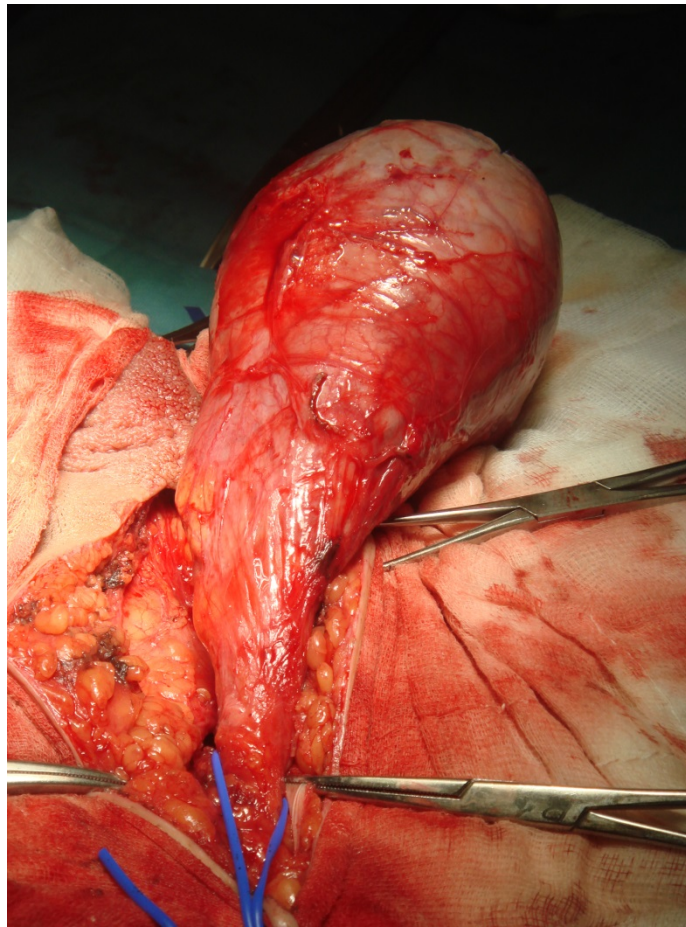
Funicolo orchiectomia dx

Liberation of the testis from the scrotum



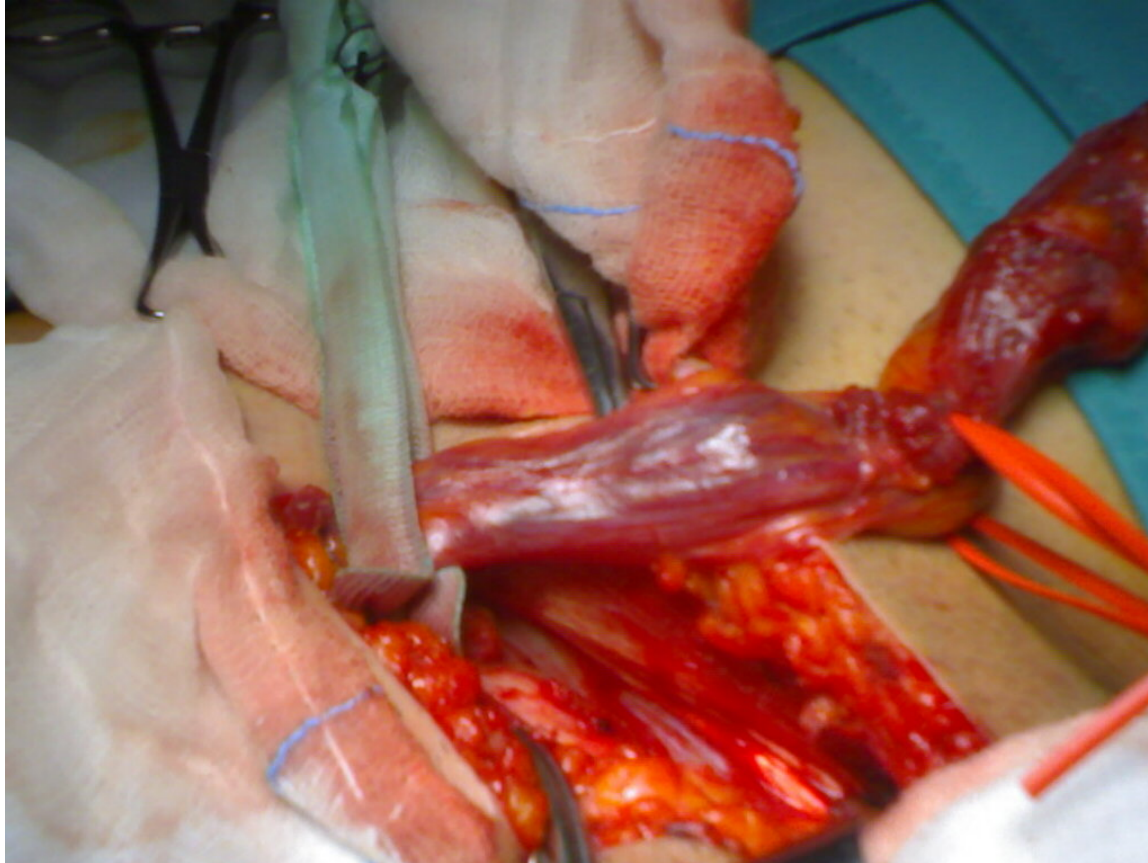
Funicolo orchietomia dx

**Complete dislocation of the testis and exploration
scrotal cavity**

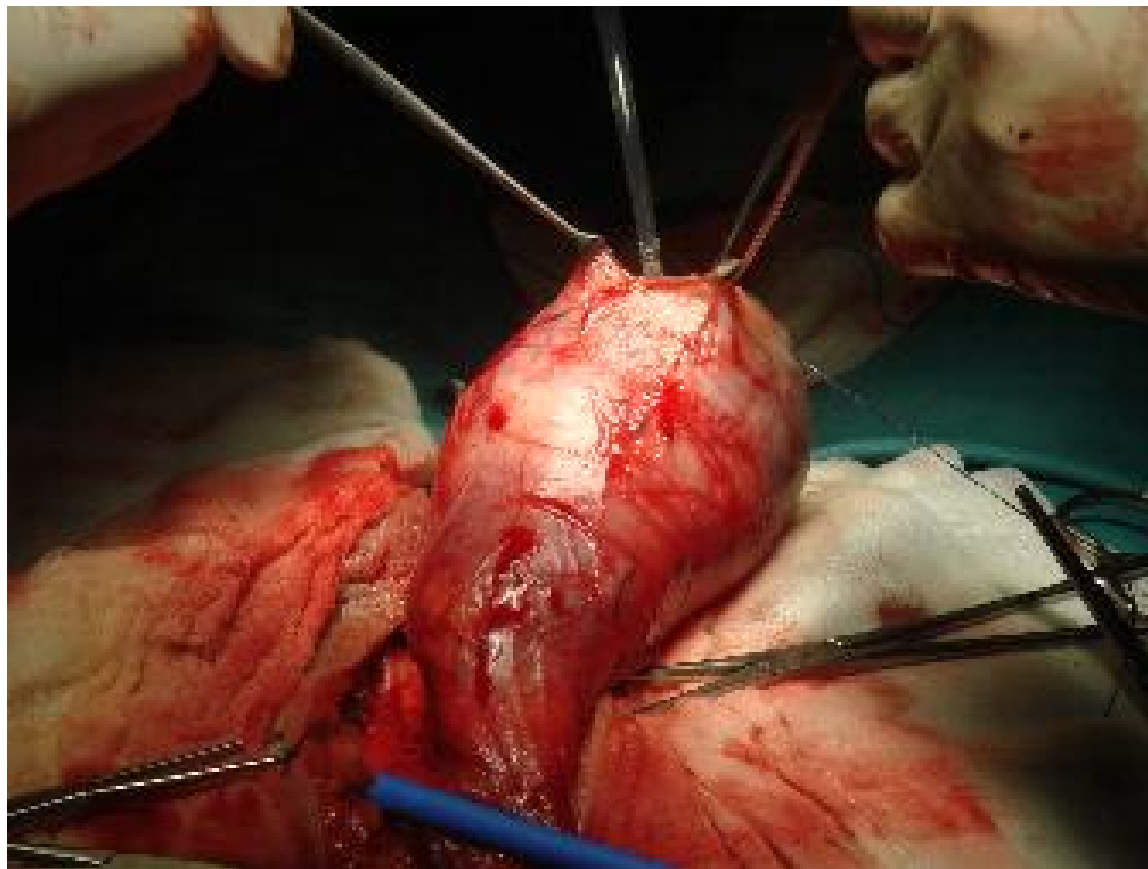


Funicolo orchiectomy dx

Complete dislocation of the testicle from the scrotum

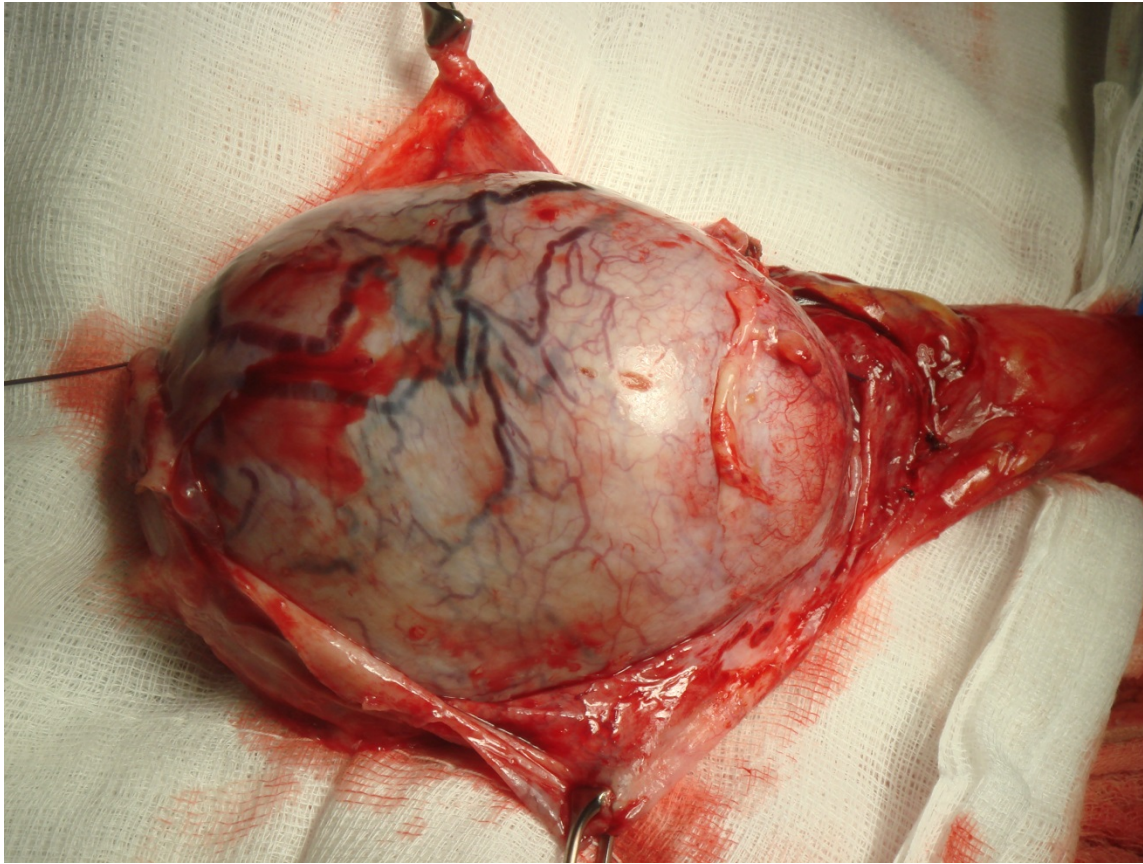


Funicolo orchiectomia dx
Clamping of the umbilical cord



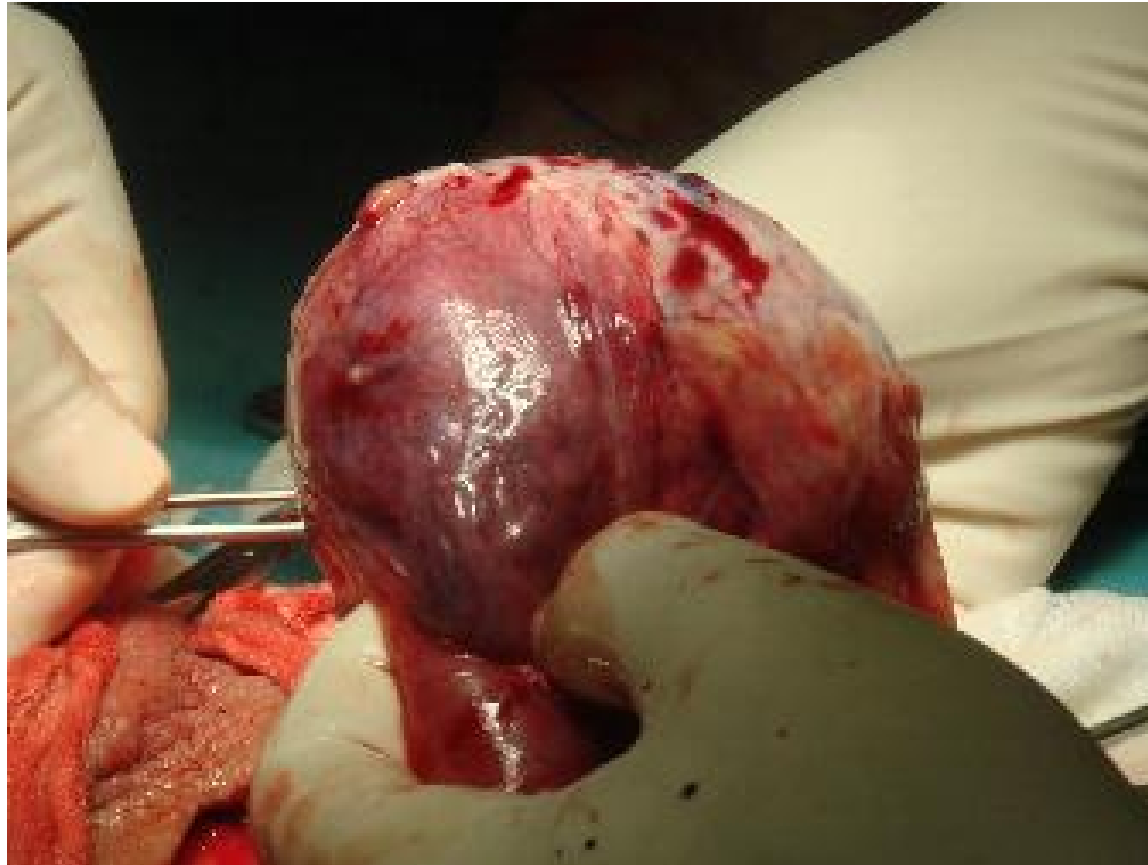
Funicolo orchiectomia dx

Band vaginal opening

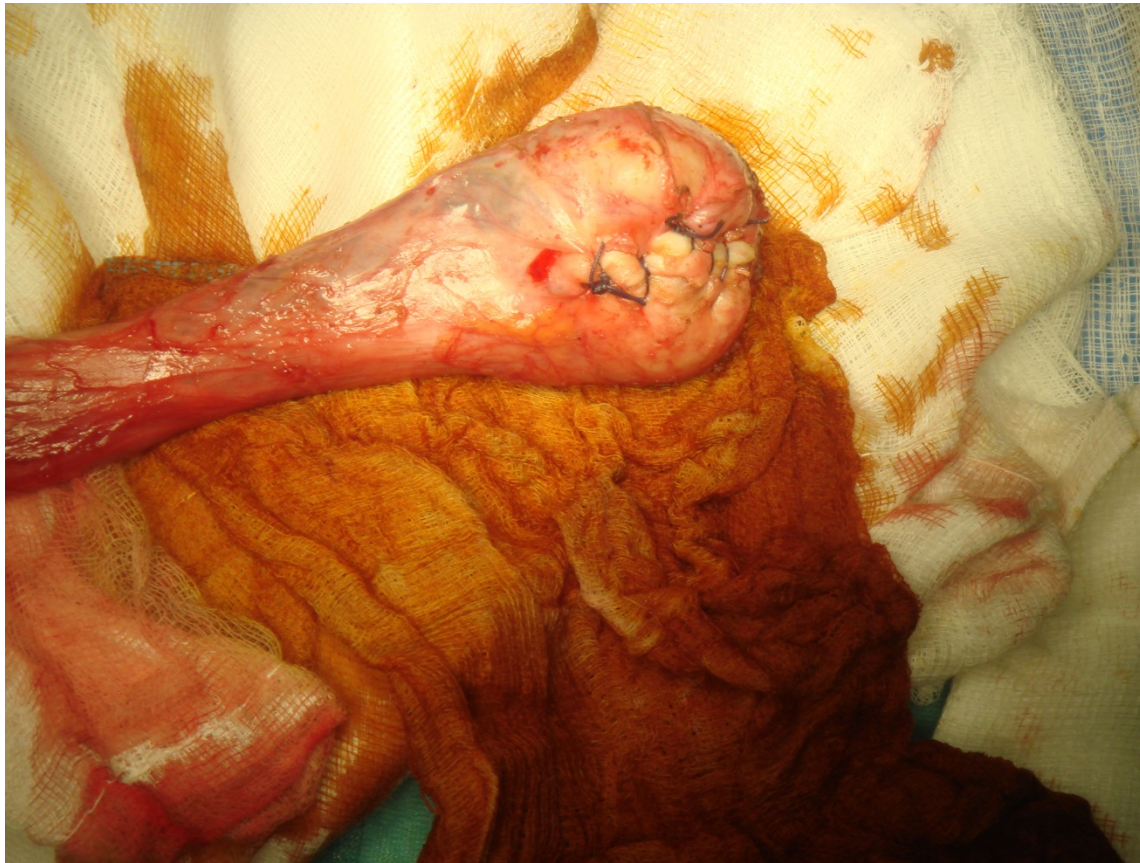


Funicolo orchiectomia dx

Appearance of Didymus after opening the vaginal fascia

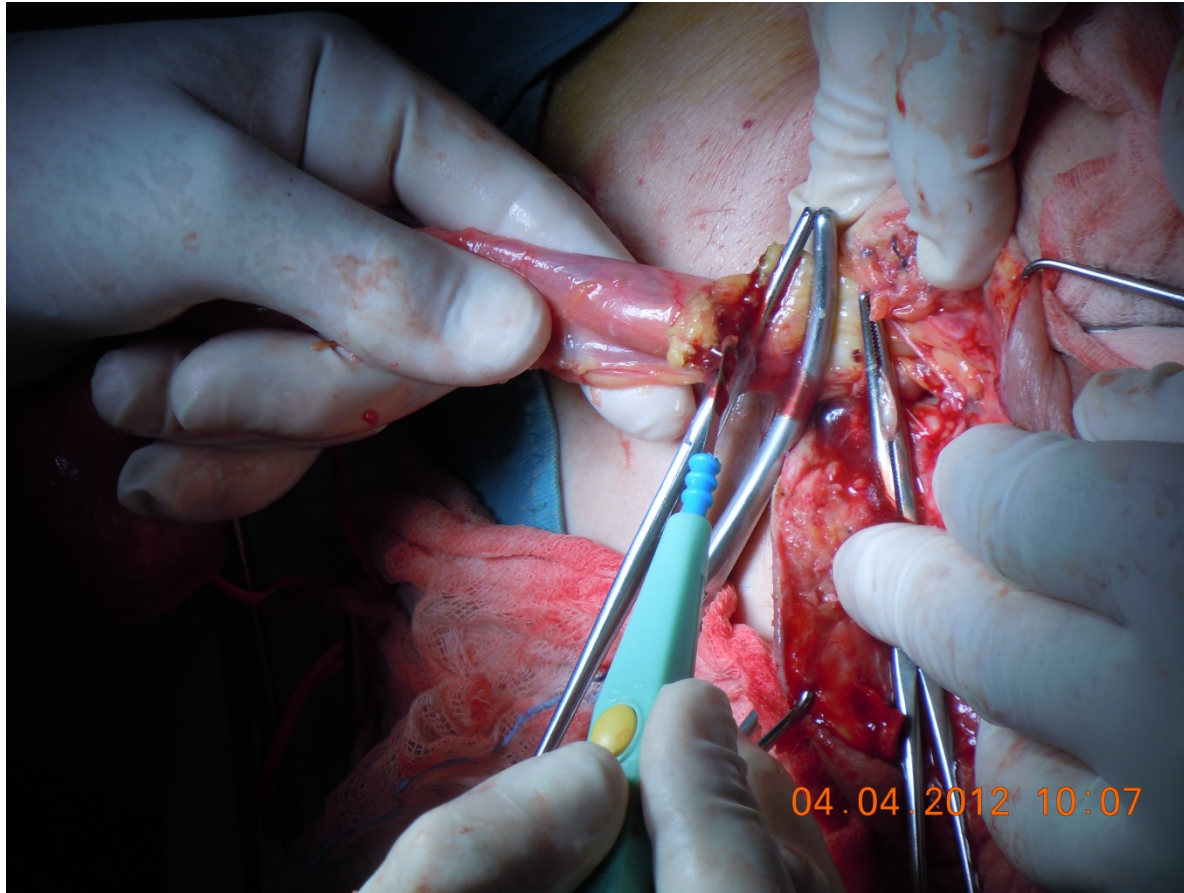


Funiculo orchietomia dx
Identification of neoplasia of Didymus
with subsequent excisional biopsy



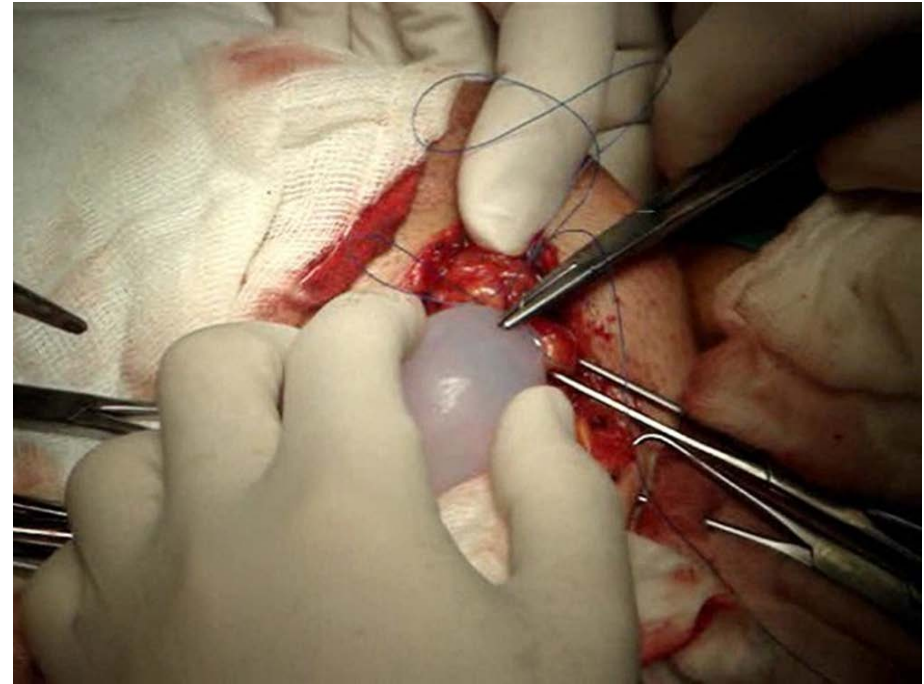
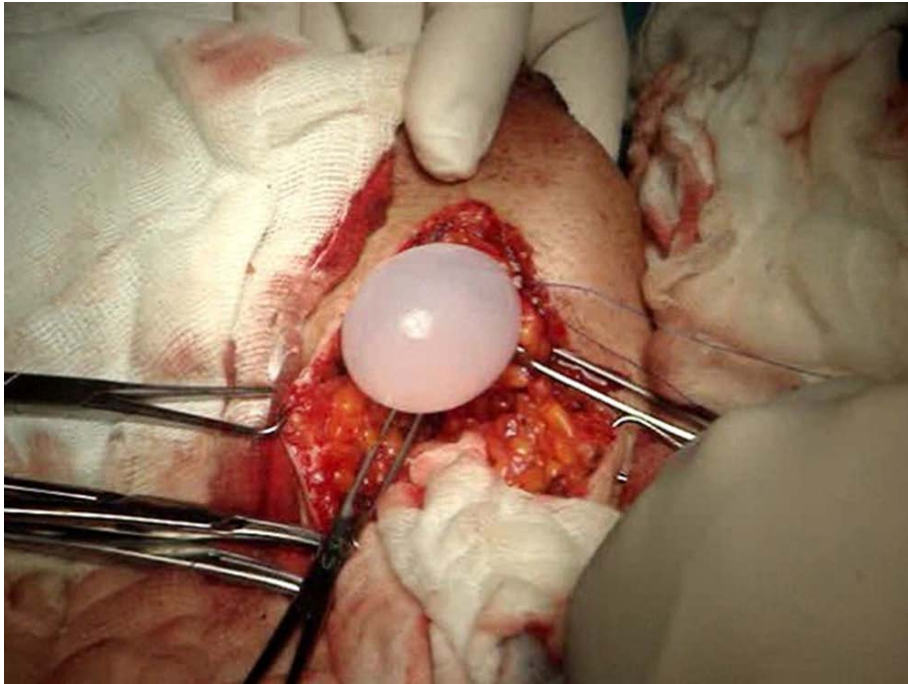
Funicolo orchiectomy dx

**Reconstruction of Didymus after excisional biopsy
of the tumor**



Funicolo orchietomia dx

Removal of the spermatic cord and testis after histological confirmation extemporaneous



Funicolo orchietomia dx

Presentation and placement of testicular prostheses



Funicolo orchiectomy dx

**Closing the orifice external inguinal
after placement of the prosthesis**



Funicolo orchiectomy dx

Operative field after removal of the spermatic cord and testis, placement of testicular prostheses, and Bassini inguinal plastic



Funicolo orchietomia dx

Suture of the skin



Funicolo orchietomia dx

Control of the prosthesis to 3 months

Importanza della stadiazione dopo funicoloorchiectomia

Fondamentale nella scelta terapeutica ulteriore

- ✓ Referto Istologico
- ✓ Cinetica dei markers

✓ Imaging

**TAC toraco -
addominale**

sensibilità 70-80 % su N+ RP

Fdg - PET
(Fluoro-deossi-glucosio)

Raccomandata solo
per valutare le
masse residue di
seminoma dopo CHT

RISPOSTA ISTOLOGICA

Mandatory pathological requirements

- **caratteristiche macroscopiche**: lato, dimensione, massima del tumore, e le caratteristiche epididimo, funicolo spermatico, e tunica vaginale.
- **Campionamento**: sezioni di 1-2cm per ogni centimetro di diametro massimo del tumore, tra cui includere normale parenchima (se presente), albuginea e epididimo, con la selezione delle zone sospette.
- **funicolo spermatico**: Almeno una sezione distale ed una prossimale ed in più qualsiasi zona sospetta.
- **caratteristiche microscopiche e diagnosi**: tipo istologico (specificare i singoli componenti e misurare la quantità in percentuale) secondo WHO 2004.
- **Presenza o assenza di invasione linfatica peri-tumorale e / o venosa.**
- **Presenza o assenza di invasione di**: albuginea, tunica vaginale, rete testis, epididimo o funicolo spermatico.
- **Presenza o assenza di TIN / ITGCN** [intratubulare neoplasie delle cellule germinali] nel parenchima non-tumorale
- **categoria pT del tumore e delle metastasi linfonodali** (TNM) 2009
- **Studi immunoistochimici obbligatori in seminoma e tumori a cellule germinali miste**: AFP e hCG.

marcatori immunoistochimici consigliati, in caso di dubbio:

- **in seminoma**: citocheratine (CAM 5.2), PLAP, c-kit;
- **in intratubulare neoplasia delle cellule germinali**: PLAP, c-kit;
- **altri marcatori raccomandati**: cromogranina A (Cg A), Ki-67 (MIB-1).

Trattamento della malattia iniziale dopo orchifuniculectomia o biopsia testicolare eseguita per sterilità

Neoplasia testicolare intraepiteliale TIN

Lesione maligna delle cellule germinali testicolari pre-invasiva ed è sinonimo di neoplasia a cellule germinali intratubulare e di carcinoma in situ



Biopsia per sterilità



l'orchietomia è la scelta migliore,
se testicolo controlaterale normale



Biopsia testicolo

opzioni

1



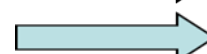
Orchiectomia

2



Radioterapia

3



Controlli ogni 3 mesi

controlaterale durante
orchifuniculectomia per
tumore (non nei pazienti di
età superiore ai 40 anni non
di routine)

Cinetica dei Markers

alpha- fetoproteina

Gonadotropina corionica

lattato-deidrogenasi

- Sono impiegati nelle seguenti situazioni:
- diagnosi e stadiazione della malattia;
 - **monitoraggio della risposta al trattamento;**
 - **per determinare le recidive tumorali.**

Nella valutazione della risposta terapeutica deve essere considerata l'emivita dei markers.

MALATTIA A BUONA PROGNOSI

non-seminoma

AFP < 1000 ng/ml - **HCG** < 5000 mIU/ml - **LDH** < 1.5 x limite superiore del valore normale

seminoma

Normale valore di AFP, qualsiasi valore di HCG, qualsiasi valore di LDH

MALATTIA A PROGNOSI INTERMEDIA

non seminoma

AFP > o = 1000 ng/ml ,

HCG > o = 5000 mIU/ml e / o = 50,000 mIU/ml

LDH > o = 1.5 x limite superiore il valore normale e < o = 10 x N

seminomi

Normale valore di **AFP**, qualsiasi valore di **HCG**, qualsiasi valore di **LDH**

MALATTIA A CATTIVA PROGNOSI

non seminoma

AFP > o = 10,000 ng/ml o

HCG > o = 50,000 mIU/ml o

LDH > o = 10 x limite superiore del valore normale

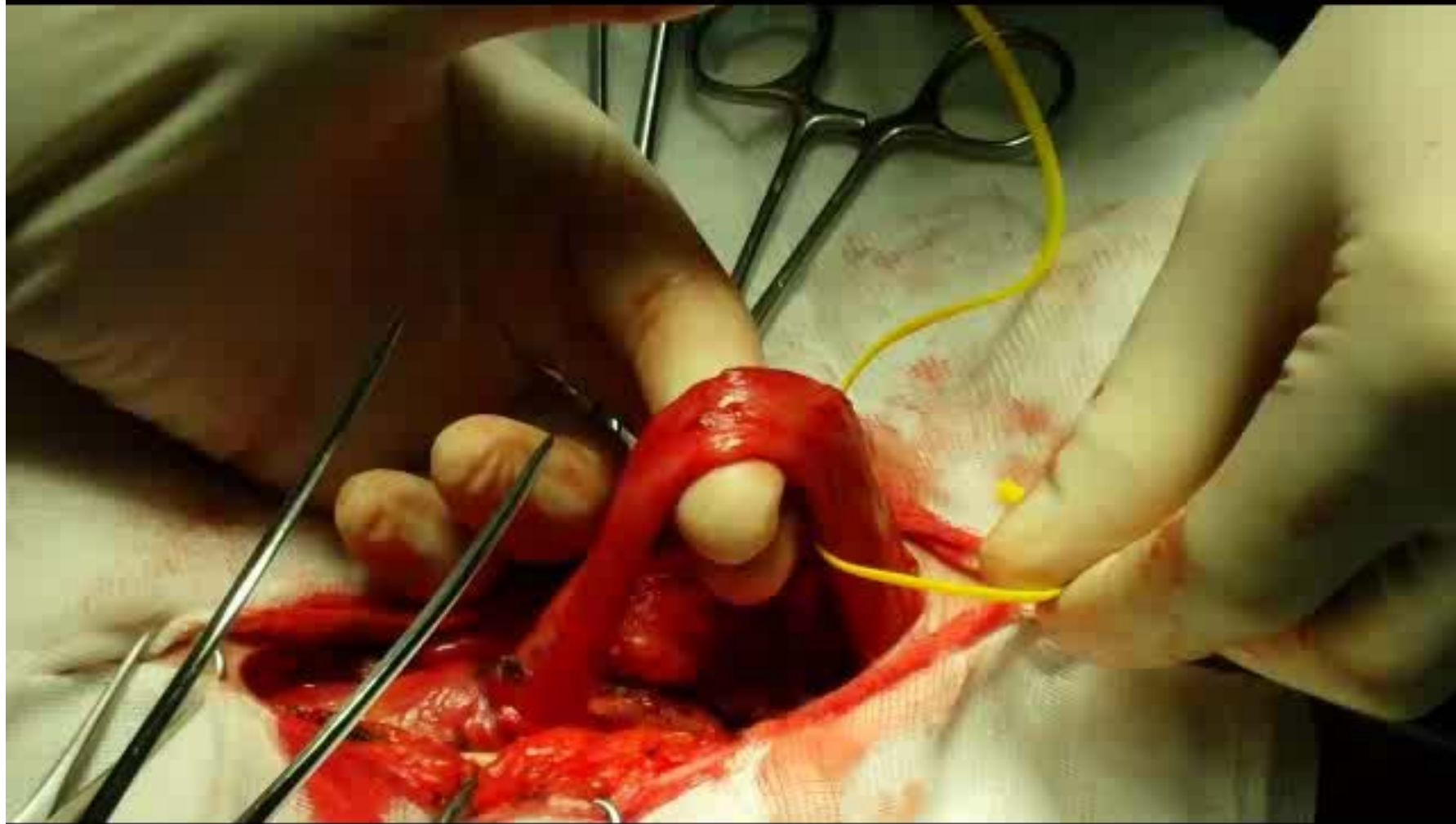
seminoma

Nessun paziente è stato classificato nel gruppo a cattiva prognosi

Imaging

Caso clinico 2

**Paziente già sottoposto a
funicoloorchiectomia sinistra per
tumore seminomatoso del testicolo e
markers normali dopo terapia,
a 6 mesi LDH elevato ed algia al
testicolo residuo, con ecografia che
non mostra massa occupante spazio**

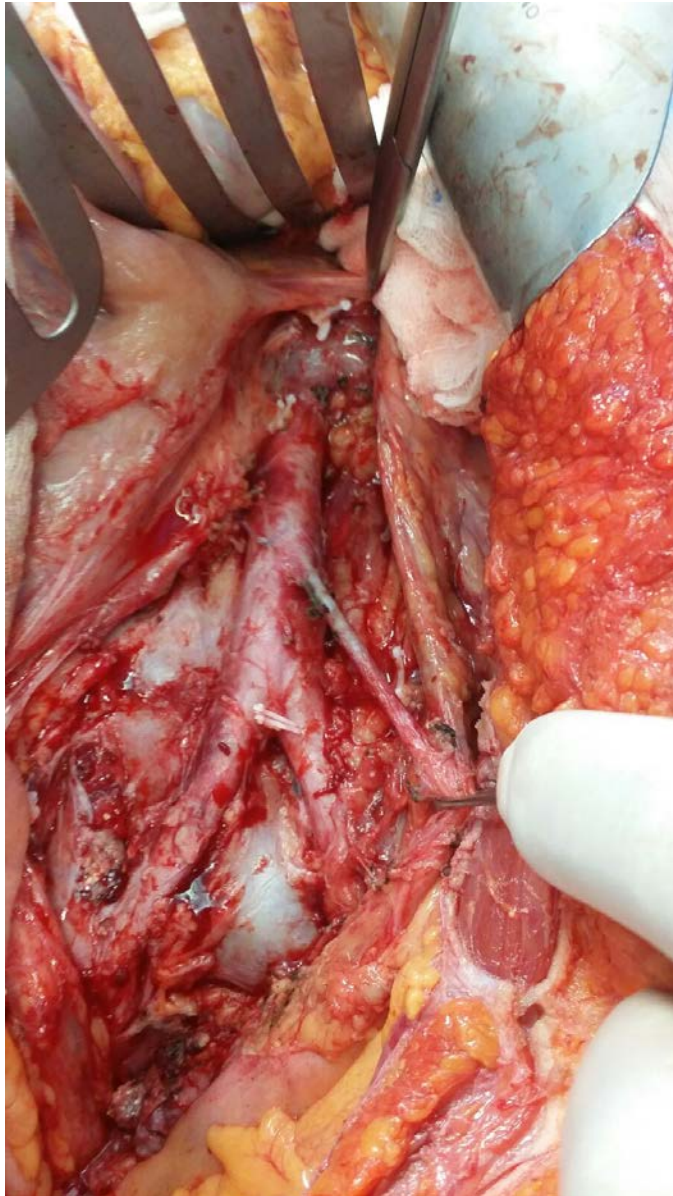


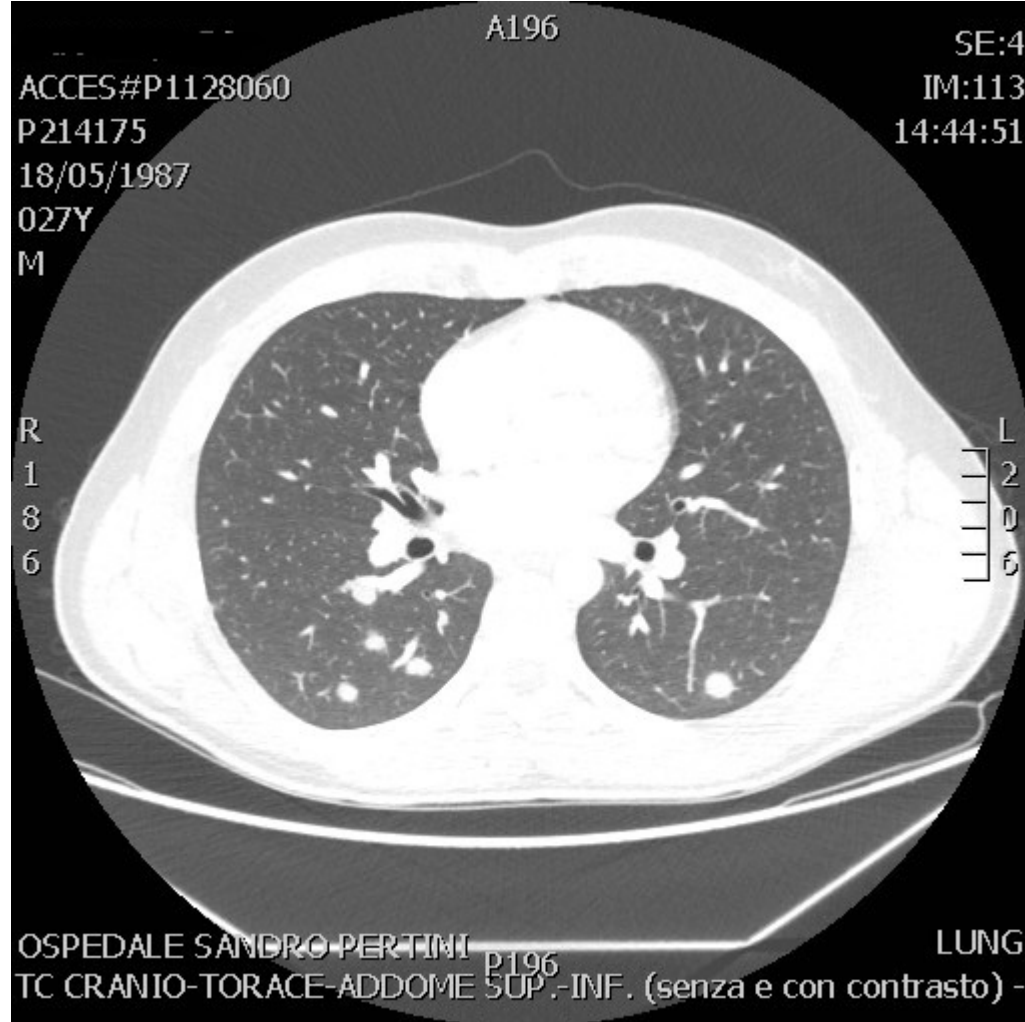


Caso clinico 3

TC che dimostra linfadenopatia patologica interaortocavale in neoplasia testicolare destra dopo trattamento chemioterapico sequenziale a funicolarchiectomia e marcatori negativi

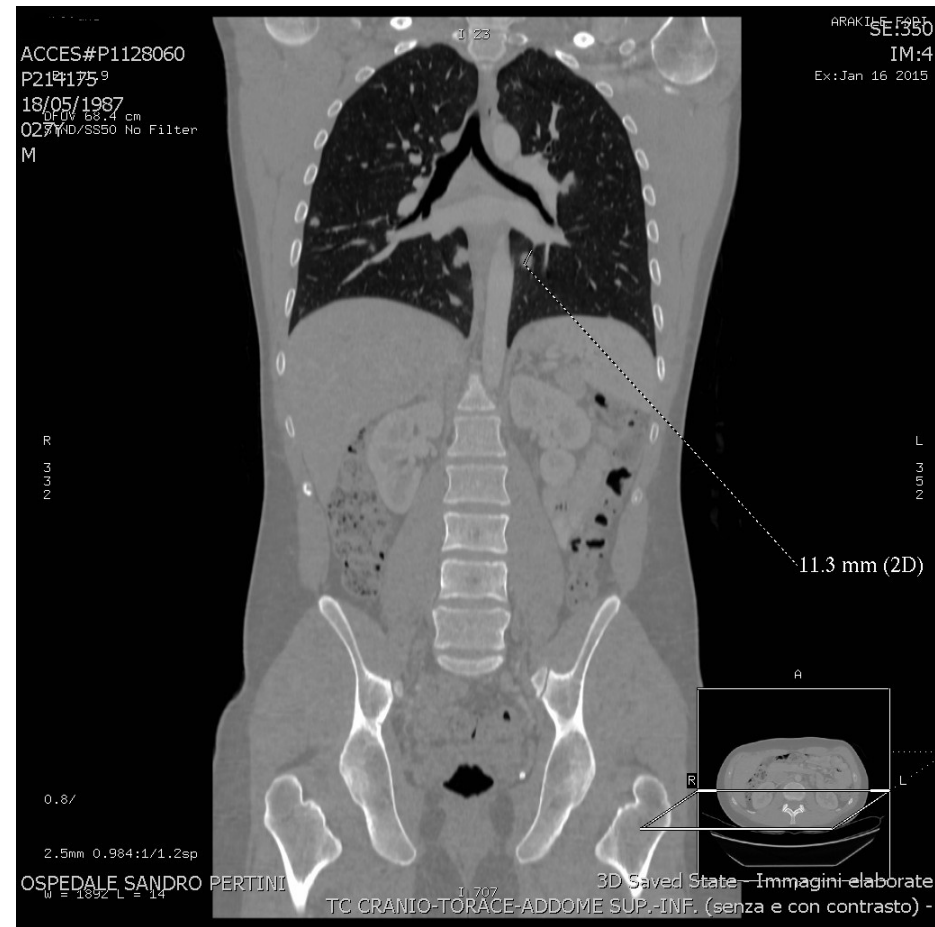
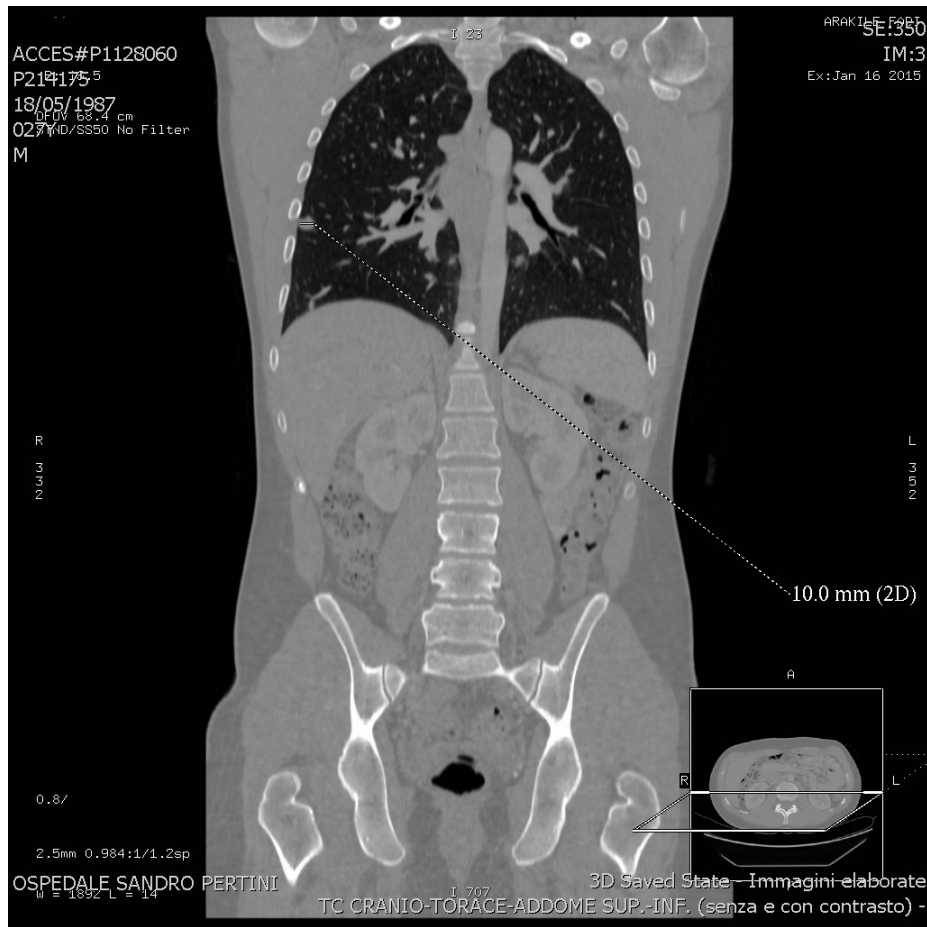
Linfoadenectomia retroperitoneale





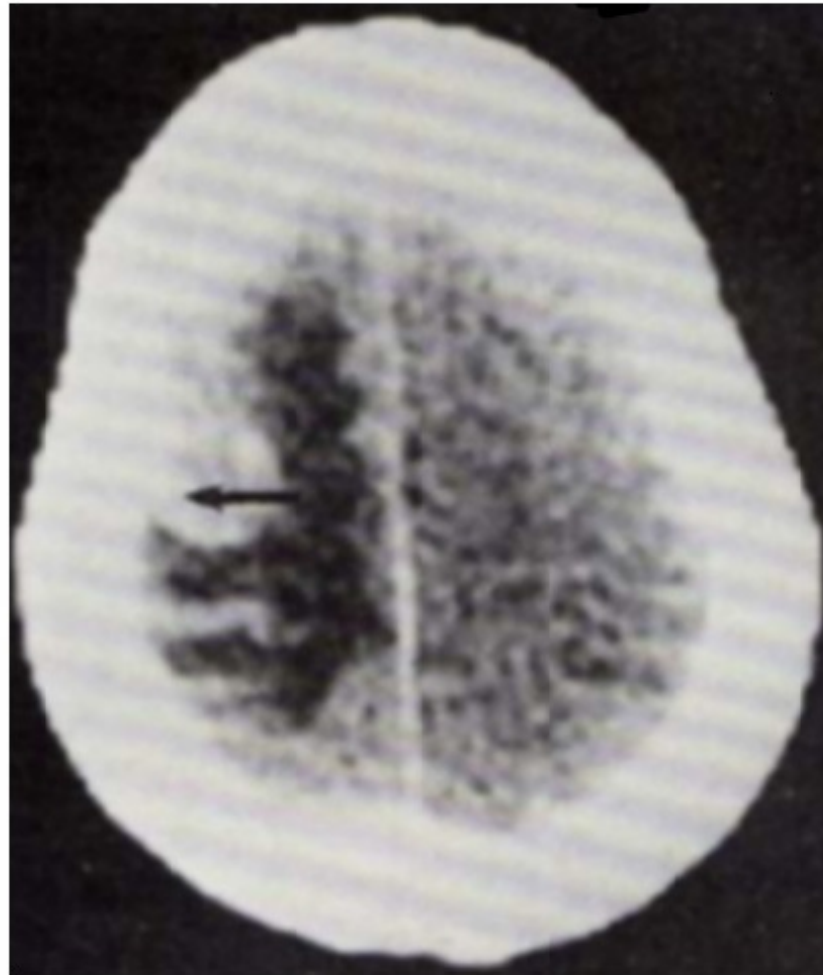
Caso clinico 4

TC che dimostra metastasi polmonari multiple in neoplasia testicolare sinistra dopo funicolorchiectomia, trattamento chemioterapico sequenziale,, linfadenectomia addominale e marcatori positivi



Caso clinico 4 BIS

TC che dimostra riduzione delle metastasi polmonari multiple dopo nuovo trattamento di salvataggio chemioterapico (3 cicli PEB)



Caso clinico 5

TC che dimostra metastasi cerebrali

